

**5.3.6 ANALISI CUMULATIVA DELLE SEGNALAZIONI DI EVENTI AVVERSI  
POST-AUTORIZZAZIONE DI PF-07302048 (BNT162B2) RICEVUTE FINO AL  
28-FEB-2021**

**Rapporto preparato da:**

**Sicurezza**

**mondiale Pfizer**

Le informazioni contenute nel presente documento sono proprietarie e riservate. Qualsiasi divulgazione, riproduzione, distribuzione o altra diffusione di queste informazioni al di fuori di Pfizer, delle sue affiliate, dei suoi licenziatari o delle agenzie di regolamentazione è severamente vietata. Salvo quanto diversamente concordato per iscritto, accettando o esaminando il presente materiale, l'utente accetta di mantenere tali informazioni riservate e di non divulgarle ad altri (salvo ove richiesto dalla legge applicabile), né di utilizzarle per scopi non autorizzati.

09  
01  
77  
e1  
96  
ea  
18  
00  
VA  
pp  
ro  
va  
to\  
A  
pp  
ro  
va  
to  
il:  
30  
-  
A  
pr  
-  
20  
21  
09  
:2  
6  
(G  
M  
T)

## INDICE DEI CONTENUTI

ELENCO DELLE .....	TABELLE
.....	3
ELENCO DELLE .....	FIGURE
.....	3
.....	APPENDICI
ELENCO DELLE .....	ABBREVIAZIONI
.....	4
1. INTRODUZIONE.....	5
2. METODOLOGIA.....	5
3. RISULTATI.....	6
3.1. Banca dati sicurezza .....	6
3.1.1. Panoramica generale.....	6
3.1.2. Riassunto delle .....	preoccupazioni per sicurezza
nel piano di farmacovigilanza degli Stati Uniti .....	9
3.1.3. Revisione degli eventi avversi di particolare interesse .....	(AESI)
16	
3.1.4. Errore di medicazione.....	26
4. DISCUSSIONE .....	28
5. RIASSUNTO .....	E CONCLUSIONE
29	

09  
01  
77  
e1  
96  
ea  
18  
00  
VA  
pp  
ro  
va  
to\  
A  
pp  
ro  
va  
to  
il:  
30  
-  
A  
pr  
-  
20  
21  
09  
:2  
6  
(G  
M  
T)

**ELENCO DELLE TABELLE**

Tabella Panoramica	1.generale: Caratteristiche selezionate di tutti i casi ricevuti	
	Durante l'..... intervallo dis segnalazione	7
Tabella	2.Eventi riportati.....in $\geq 2\%$ dei casi	8
	Tabella 3. ....Preoccupazioni per	
	sicurezza .....	9
Tabella	4.Importante..... rischio identificato	10
	Tabella 5.Importante..... Rischi potenziale	11
Tabella	6.Descrizione delle ..... informazioni mancanti	12
	Tabella 7.Valutazione ..... AESI per	
	BNT162b2 .....	16
	Tabella 8.MEPTs per gravità con o senza coassociazione del danno	
	(Fino al 28 febbraio ..... 2021)	27

**ELENCO DELLE FIGURE**

Figura	Numero 1.totale di 13vPnC AEs per classi di organi del sistema e . gravità dell'..... evento.....	8
--------	---	---

**APPENDICI**

APPENDICE ELENCO1 DI EVENTI AVVERSI DI PARTICOLARE .....	INTERESSE	30
--	-----------	----

**ELENCO DELLE ABBREVIAZIONI**

<b>Acronimo</b>	<b>Termine</b>
AE	evento avverso
AESI	evento avverso di particolare interesse
BC	Collaborazione di Brighton
CDC	Centri per il controllo e la prevenzione delle malattie
COVID-19	malattia da coronavirus 2019
DLP	punto di blocco dei dati
EUA	autorizzazione all'uso di emergenza
HLGT	(MedDRA) Termine di alto livello del gruppo
HLT	(MedDRA) Termine di alto livello
MAH	titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
MedDRA	dizionario medico per le attività di regolamentazione
MHRA	Agenzia di regolamentazione dei medicinali e dei prodotti sanitari
PCR	Reazione a catena della polimerasi
PT	(MedDRA) Termine preferito
PVP	piano di farmacovigilanza
RT-PCR	Trascrizione inversa - reazione a catena della polimerasi
RSI	informazioni di sicurezza di riferimento
TME	evento mirato dal punto di vista medico
SARS-CoV-2	sindrome respiratoria acuta grave coronavirus 2
SMQ	query MedDRA standardizzata
SOC	(MedDRA) Sistema Classe Organo
REGNO UNITO	Regno Unito
US	Stati Uniti
VAED	malattia potenziata associata al vaccino
VAERD	malattia respiratoria potenziata associata al vaccino
VAERS	sistema di segnalazione degli eventi avversi dei vaccini

09  
01  
77  
e1  
96  
ea  
18  
00  
VA  
pp  
ro  
va  
to\  
A  
pp  
ro  
va  
to  
il:  
30  
-  
A  
pr  
-  
20  
21  
09  
:2  
6  
(G  
M  
T)

## 1. INTRODUZIONE

Si fa riferimento alla richiesta di commenti e consigli presentata il 4 febbraio 2021 relativa alla proposta di Pfizer/BioNTech per il pacchetto di dati sulla sicurezza clinica e post-autorizzazione per la domanda di licenza biologica (BLA) per il nostro vaccino sperimentale COVID-19 (BNT162b2). Si fa ulteriore riferimento alla risposta2021 dell'Agenzia di marzo09 a questa richiesta, e in particolare alla seguente richiesta dell'Agenzia.

*"I rapporti mensili sulla sicurezza si concentrano principalmente sugli eventi che si sono verificati durante l'intervallo di segnalazione e includono informazioni non rilevanti per la presentazione di una BLA, come gli elenchi degli eventi avversi per paese. Siamo più interessati a un'analisi cumulativa dei dati di sicurezza post-autorizzazione per supportare la vostra futura presentazione di BLA. La preghiamo di presentare un'analisi integrata dei suoi dati cumulativi sulla sicurezza post-autorizzazione, compresa l'esperienza statunitense ed estera post-autorizzazione, nella sua prossima presentazione BLA. Si prega di includere un'analisi cumulativa dei rischi importanti identificati, dei rischi importanti potenziali e delle aree di informazioni importanti mancanti identificate nel vostro piano di farmacovigilanza, nonché degli eventi avversi di particolare interesse e degli errori di somministrazione del vaccino (associati o meno a un evento avverso). Si prega di includere anche i dati di distribuzione e un'analisi degli eventi avversi più comuni. Inoltre, si prega di presentare il piano di farmacovigilanza aggiornato con la presentazione del BLA".*

Questo documento fornisce un'analisi integrata dei dati cumulativi sulla sicurezza post-autorizzazione, compresi i rapporti di eventi avversi post-autorizzazione statunitensi e stranieri ricevuti fino a febbraio 282021.

## 2. METODOLOGIA

Pfizer è responsabile della gestione dei dati di sicurezza post-autorizzazione per conto della MAH BioNTech secondo l'accordo di farmacovigilanza in vigore. I dati di BioNTech sono inclusi nella relazione quando applicabile.

Il database della sicurezza di Pfizer contiene casi di AE segnalati spontaneamente a Pfizer, casi segnalati dalle autorità sanitarie, casi pubblicati nella letteratura medica, casi da programmi di marketing sponsorizzati da Pfizer, studi non interventistici e casi di AE gravi segnalati da studi clinici indipendentemente dalla valutazione della causalità.

Quando si interpretano questi dati si devono considerare i limiti della segnalazione di eventi avversi di farmaci post-marketing:

- Le segnalazioni sono presentate volontariamente, e l'entità della sottorappresentazione non è nota. Alcuni dei fattori che possono influenzare la segnalazione di un evento sono: la lunghezza del tempo dalla commercializzazione, la quota di mercato del farmaco, la pubblicità su un farmaco o un AE, la gravità della reazione, le azioni di regolamentazione, la consapevolezza da parte degli operatori sanitari e dei consumatori di segnalazione di eventi avversi di farmaci e il contenzioso.
- Poiché molti fattori esterni influenzano la segnalazione o meno di un AE, il sistema di segnalazione spontanea produce proporzioni di segnalazione non tassi di

CONFIDENZIAL

E

09  
01  
77  
e1  
96  
ea  
18  
00  
VA  
pp  
ro  
va  
to\  
A  
pp  
ro  
va  
to  
il:  
30  
-  
A  
pr  
-  
20  
21  
09  
:2  
6  
(G  
M  
T)

BNT162b2

5.3.6 Analisi cumulativa delle segnalazioni di eventi avversi post-

autorizzazione. Di conseguenza, non è generalmente appropriato fare confronti tra  
farmaci utilizzando questi

---

CONFIDENZIAL

E

Pagina 5

FDA-CBER-2021-5683-0000058

proporzioni; il sistema di segnalazione spontanea dovrebbe essere utilizzato per l'individuazione del segnale piuttosto che per la verifica delle ipotesi.

- In alcuni rapporti, le informazioni cliniche (come la storia medica, la convalida della diagnosi, il tempo dall'uso del farmaco all'inizio della malattia, la dose e l'uso di farmaci concomitanti) sono mancanti o incomplete, e le informazioni di follow-up possono non essere disponibili.
- Un accumulo di segnalazioni di eventi avversi (AER) non indica necessariamente che un particolare AE sia stato causato dal farmaco; piuttosto, l'evento può essere dovuto a una malattia sottostante o a qualche altro fattore, come la storia medica passata o i farmaci concomitanti.
- Tra le segnalazioni di eventi avversi ricevute nel database della sicurezza di Pfizer durante il periodo cumulativo, solo quelle che hanno un ciclo di lavoro completo nel database della sicurezza (ovvero sono passate allo stato di distribuzione o di flusso chiuso) sono incluse nell'SMSR mensile. Questo approccio impedisce l'inclusione di casi che non sono stati completamente elaborati e che quindi non riflettono accuratamente le informazioni finali. A causa dell'elevato numero di segnalazioni spontanee di eventi avversi ricevute per il prodotto, il MAH ha dato la priorità all'elaborazione dei casi gravi, al fine di rispettare le tempistiche di segnalazione normative accelerate e garantire che queste segnalazioni siano disponibili per l'attività di rilevamento e valutazione dei segnali. L'aumento del volume delle segnalazioni non ha avuto un impatto sull'elaborazione dei casi per le segnalazioni gravi, e le metriche di conformità continuano ad essere monitorate settimanalmente con azioni tempestive intraprese se necessario per mantenere la conformità con gli obblighi di segnalazione rapida. I casi non gravi sono inseriti nel database della sicurezza non più tardi di 4 giorni di calendario dal ricevimento. L'ingresso nel database include la codifica di tutti gli eventi avversi; ciò consente una revisione manuale degli eventi ricevuti ma può non includere l'elaborazione immediata del caso fino al completamento. I casi non gravi vengono trattati il prima possibile e non oltre 90 giorni dal ricevimento. Pfizer ha anche intrapreso una serie di azioni per contribuire ad alleviare il forte aumento delle segnalazioni di eventi avversi. Ciò include significativi miglioramenti tecnologici e soluzioni di processo e di flusso di lavoro, nonché l'aumento del numero di colleghi addetti all'inserimento dei dati e all'elaborazione dei casi. Ad oggi, Pfizer ha accolto circa <sup>(b) (4)</sup> ulteriori dipendenti a tempo pieno (FTE). Altri si aggiungono ogni mese con un totale previsto di oltre <sup>(b) (4)</sup> risorse aggiuntive entro la fine di giugno 2021.

### 3. RISULTATI

#### 3.1. Banca dati sulla sicurezza

##### 3.1.1. Panoramica generale

Si stima che circa <sup>(b) (4)</sup> dosi di BNT162b2 siano state spedite in tutto il mondo dal ricevimento della prima autorizzazione temporanea per la fornitura di emergenza il 01 dicembre a 2020febbraio 282021.

Cumulativamente, fino al 28 febbraio 2021, c'è stato un totale di 42.086 rapporti di casi (25.379 confermati medicalmente e 16.707 non confermati medicalmente) contenenti

CONFIDENZIAL

E

BNT162b2

5.3.6 Analisi cumulativa delle segnalazioni di eventi avversi post-

---

458.893 eventi. La maggior parte dei casi (34.762) sono stati ricevuti da Stati Uniti (13.739), Regno Unito (13.404) Italia (2.578), Germania (1913), Francia (1506), Portogallo (866) e Spagna (756); il resto è stato 7,324 distribuito tra altri 56 paesi.



La tabella seguente presenta le caratteristiche principali dei casi complessivi.

**Tabella Panoramica 1.generale: Caratteristiche selezionate di tutti i casi ricevuti durante l'intervallo di segnalazione**

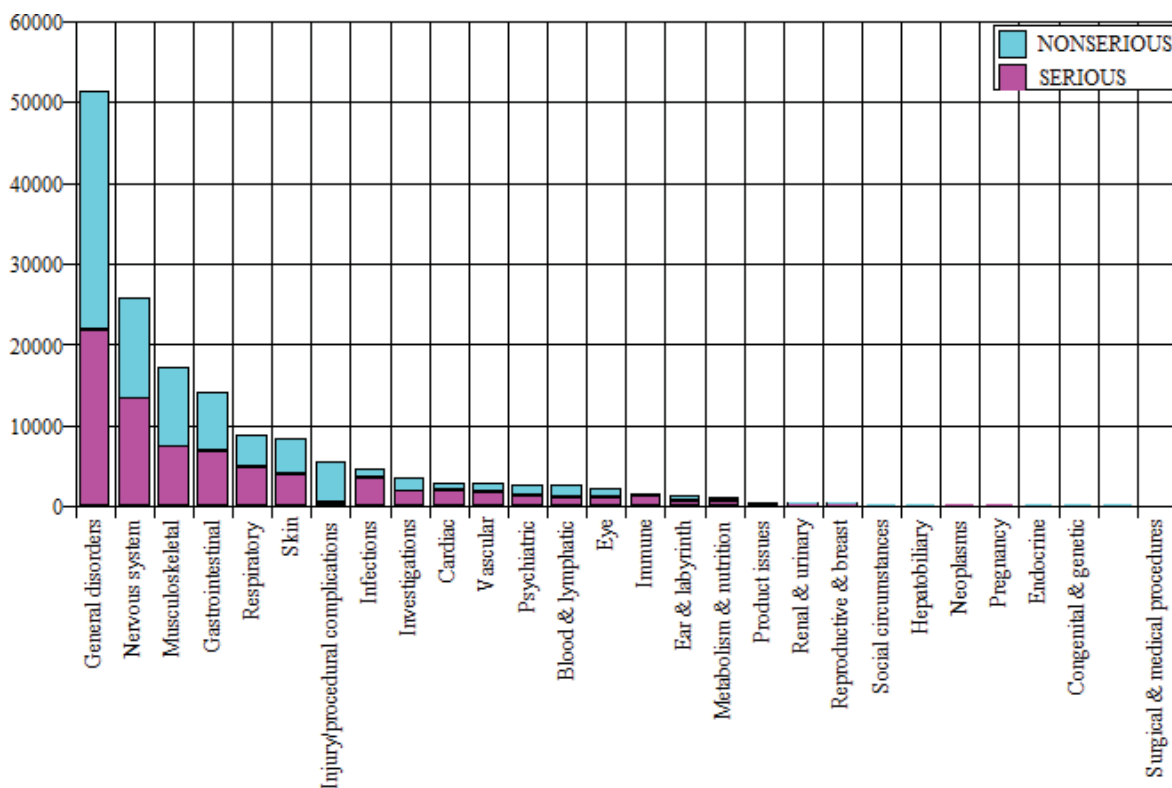
	Caratteristiche	Casi rilevanti (N=42086)
Genere:	Femminile	29914
	Maschio	9182
	Nessun dato	2990
Età (anni): 0.01 -107 anni Media = anni50.9 n = 34952	≤ 17	175 <sup>a</sup>
	18-30	4953
	31-50	13886
	51-64	7884
	65-74	3098
	≥ 75	5214
	Sconosciuto	6876
Risultato del caso:	Recuperato/Recupero	19582
	Recuperato con sequele	520
	Non recuperato al momento del rapporto	11361
	Fatal	1223
	Sconosciuto	9400

a. nei cui l'età è riportata era <16 anni e nei casi 34 <12 anni.

As shown in [Figure 1](#), the System Organ Classes (SOCs) that contained the greatest number ( $\geq 2\%$ ) of events, in the overall dataset, were General disorders and administration site conditions (51,335 AEs), Nervous system disorders (25,957), Musculoskeletal and connective tissue disorders (17,283), disturbi gastrointestinali (14.096), disturbi della pelle e del tessuto sottocutaneo (8.476), disturbi respiratori, toracici e mediastinici (8.848), infezioni e infestazioni (4.610), lesioni, avvelenamenti e complicazioni procedurali (5.590) e indagini (3.693).

09  
01  
77  
e1  
96  
ea  
18  
00  
VA  
pp  
ro  
va  
to\  
A  
pp  
ro  
va  
to  
il:  
30  
-  
A  
pr  
-  
20  
21  
09  
:2  
6  
(G  
M  
T)

**Figura Numero 1. totale di AE di BNT162b2 per classi di organi del sistema e gravità dell'evento**



La tabella mostra i PT più comunemente ( $\geq 2\%$ ) riportati da MedDRA (v. 23.1) nel dataset complessivo (fino al 28 febbraio 2021),

**Tabella 2. Eventi riportati in casi  $\geq 2\%$**

MedDRA SOC	MedDRA PT	Cumulativamente attraverso 28 Febbraio 2021 AEs (AERP%) N = 42086
<b>Disturbi del sangue e del sistema linfatico</b>		
	Linfoadenopatia	1972 (4.7%)
<b>Disturbi cardiaci</b>		
	Tachicardia	1098 (2.6%)
<b>Disturbi gastrointestinali</b>		
	Nausea	5182 (12.3%)
	Diarrea	1880 (4.5%)
	Vomito	1698 (4.0%)
<b>Disturbi generali e condizioni del sito di somministrazione</b>		
	Pirexia	7666 (18.2%)
	Fatica	7338 (17.4%)
	Brividi	5514 (13.1%)
	Dolore al sito di vaccinazione	5181 (12.3%)

**Tabella 2.Eventiriportati in casi  $\geq 2\%$** 

MedDRA SOC	MedDRA PT	Cumulativamente attraverso 28 Febbraio 2021 AEs (AERP%) N = 42086
	Dolore	3691 (8.8%)
	Malaise	2897 (6.9%)
	Asthenia	2285 (5.4%)
	Droga inefficace	2201 (5.2%)
	Eritema del sito di vaccinazione	930 (2.2%)
	Gonfiore del sito di vaccinazione	913 (2.2%)
	Influenza come malattia	835 (2%)
<b>Infezioni e infestazioni</b>		
	COVID-19	1927 (4.6%)
<b>Lesioni, avvelenamenti e complicazioni procedurali</b>		
	Uso fuori etichetta	880 (2.1%)
	Problema di utilizzo del prodotto	828 (2.0%)
<b>Disturbi muscoloscheletrici e del tessuto connettivo</b>		
	Mialgia	4915 (11.7%)
	Dolore all'estremità	3959 (9.4%)
	Artralgia	3525 (8.4%)
<b>Disturbi del sistema nervoso</b>		
	Mal di testa	10131 (24.1%)
	Vertigini	3720 (8.8%)
	Paraestesia	1500 (3.6%)
	Ipoestesia	999 (2.4%)
<b>Disturbi respiratori, toracici e mediastinici</b>		
	Dispnea	2057 (4.9%)
	Tosse	1146 (2.7%)
	Dolore orofaringeo	948 (2.3%)
<b>Disturbi della pelle e del tessuto sottocutaneo</b>		
	Pruritus	1447 (3.4%)
	Rash	1404 (3.3%)
	Eritema	1044 (2.5%)
	Iperidrosi	900 (2.1%)
	Orticaria	862 (2.1%)
<b>Numero totale di eventi</b>		<b>93473</b>

**3.1.2. Riassunto delle preoccupazioni per la sicurezza nel piano di****farmacovigilanza degli Stati Uniti****Tabella 3.Preoccupazioni**

<b>Importanti rischi identificati per la sicurezza</b>	Anafilassi
<b>Importanti rischi potenziali</b>	Malattia potenziata associata al vaccino (VAED), compresa la malattia respiratoria potenziata associata al vaccino (VAERD)
<b>Informazioni mancanti</b>	Uso in gravidanza e allattamento Uso in individui pediatrici <12 anno di età Efficacia del vaccino

**Tabella 4.Importanterischio identificato**

Argomento	Descrizione														
<b>Importante rischio identificato</b>	<b>Valutazione dei casi post autorizzazione (cumulativa al 28 feb 2021) Numero totale di casi nel periodo di riferimento (N=42086)</b>														
Anafilassi	<p>Dalla prima autorizzazione temporanea per la fornitura di emergenza secondo il regolamento nel 174 Regno Unito (01 dicembre 2020) e fino al 28 febbraio 2021, 1833 casi potenzialmente rilevanti sono stati recuperati dalla strategia di ricerca della reazione anafilattica SMQ (Narrow and Broad), applicando l'algoritmo MedDRA. Questi casi sono stati esaminati individualmente e valutati secondo la definizione della Brighton Collaboration (BC) e il livello di certezza diagnostica, come mostrato nella tabella sottostante:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Livello di collaborazione di Brighton</th> <th>Numero di casi</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>BC 1</td> <td>290</td> </tr> <tr> <td>BC 2</td> <td>311</td> </tr> <tr> <td>BC 3</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>BC 4</td> <td>391</td> </tr> <tr> <td>BC 5</td> <td>831</td> </tr> <tr> <td><i>Totale</i></td> <td>1833</td> </tr> </tbody> </table> <p>Il Livello 1 indica un caso con il più alto livello di certezza diagnostica di anafilassi, mentre la certezza diagnostica è più bassa per il Livello 3. Il Livello 4 è definito come "evento riportato di anafilassi con prove insufficienti a soddisfare la definizione di caso" e il Livello 5 non è un caso di anafilassi.</p> <p>C'erano 1002 casi (54,0% dei casi potenzialmente rilevanti recuperati), 2958 eventi potenzialmente rilevanti, dalla strategia di ricerca SMQ (Broad and Narrow) della reazione anafilattica, che soddisfano il livello BC da 1 a 4:</p> <p>Paese di incidenza: Regno Unito (261), Stati Uniti (184), Messico (99), Italia (82), Germania (67), Spagna (38), Francia (36), Portogallo (22), Danimarca (20), Finlandia, Grecia (19 ciascuno), Svezia (17), Repubblica Ceca, Paesi Bassi (16 ciascuno), Belgio, Irlanda (13 ciascuno), Polonia (12), Austria (11); i restanti 57 casi provenivano da 15 paesi diversi.</p> <p>Gravità dell'evento rilevante: Grave (2341), non grave (617);  Sesso: Femmine (876), Maschi (106), Sconosciuto (20);  L'età (n=961) variava da a 16 anni a 98 (media = anni 54,8, mediana = anni 42,5);  Esito<sup>a</sup> rilevante anche: fatale (9)<sup>b</sup>, risolto/risolto (1922), non risolto (229), risolto con sequele (48), sconosciuto (754);  I PT più frequentemente riportati come rilevanti (<math>\geq 2\%</math>), dalla strategia di ricerca SMQ (ampia e ristretta) della reazione anafilattica: Reazione anafilattica (435), Dispnea (356), Rash (190), Prurito (175), Eritema (159), Orticaria (133), Tosse (115), Distress respiratorio, Strettezza della gola (97 ciascuno), Lingua gonfia (93), Shock anafilattico (80), Ipotensione (72), Malessere al petto (71), Gonfiore al viso (70), Faringe gonfiore (68), e gonfiore delle labbra (64).</p> <p>Conclusione: La valutazione dei casi di BC Livello 1 - 4 non ha rivelato alcuna nuova informazione significativa sulla sicurezza. L'anafilassi è adeguatamente descritta nell'etichettatura del prodotto così come l'ipersensibilità non anafilattica eventi. La sorveglianza continuerà.</p>	Livello di collaborazione di Brighton	Numero di casi	BC 1	290	BC 2	311	BC 3	10	BC 4	391	BC 5	831	<i>Totale</i>	1833
Livello di collaborazione di Brighton	Numero di casi														
BC 1	290														
BC 2	311														
BC 3	10														
BC 4	391														
BC 5	831														
<i>Totale</i>	1833														

aL esito clinicodiverso può essere riportato per un evento che si è verificato più di una volta nello stesso individuo.  
bCisono stati individui 4 nella valutazione dell'anafilassi che sono morti lo stesso giorno in cui sono stati vaccinati.

Anche se questi pazienti hanno sperimentato eventi avversi (9) che sono potenziali sintomi di anafilassi, tutti hanno avuto gravi condizioni mediche di base, e un individuo sembrava avere anche la polmonite COVID-19, che probabilmente ha contribuito alla loro morte

**Tabella 5.ImportanteRischio potenziale**

Argomento	Descrizione
<b>Rischio potenziale importante</b>	<b>Valutazione dei casi post autorizzazione (cumulativa al 28 feb 2021) Numero totale di casi nel periodo di riferimento (N=42086)</b>
Malattia potenziata associata al vaccino (VAED), compresa la malattia respiratoria potenziata associata al vaccino (VAERD)	<p>Nessun rapporto AE post-autorizzato è stato identificato come caso di VAED/VAERD, quindi non ci sono dati osservati in questo momento. Un tasso atteso di VAED è difficile da stabilire, quindi un'analisi significativa osservata/attesa non può essere condotta a questo punto sulla base dei dati disponibili. La fattibilità di condurre una tale analisi sarà rivalutata su una base continua come i dati sul virus cresce e i dati di sicurezza del vaccino continua ad accumularsi.</p> <p>I criteri di ricerca utilizzati per identificare potenziali casi di VAED per questo rapporto includono PT che indicano una mancanza di effetto del vaccino e PT potenzialmente indicativi di COVID-19<sup>a</sup> grave o atipico.</p> <p>Dalla prima autorizzazione temporanea per la fornitura di emergenza ai sensi del regolamento 174 nel Regno Unito (01 dicembre 2020) e fino al 28 febbraio 2021, sono stati recuperati 138 casi [0,33% del dataset PM totale], che riportano 317 eventi potenzialmente rilevanti:</p> <p>Paese di incidenza: Regno Unito (71), Stati Uniti (25), Germania (14), Francia, Italia, Messico, Spagna, (4 ciascuno), Danimarca (3); i restanti 9 casi provenivano da 9 paesi diversi;</p> <p>Gravità dei casi: 138;</p> <p>Criteri di gravità per il totale di 138 casi: Medicamente significativo (71, di cui 8 anche gravi per la disabilità), Ricovero richiesto (non fatale/non in pericolo di vita) (16, di cui 1 anche grave per la disabilità), In pericolo di vita (13, di cui 7 anche gravi per il ricovero), Morte (38).</p> <p>Genere: Femmine (73), Maschi (57), Sconosciuti (8);</p> <p>L'età (n=132) variava da 21 a 100 anni (media = 57,2 anni, mediana = 59,5);</p> <p>Esito del caso: fatale (38), risolto/risolto (26), non risolto (65), risolto con sequele (1), sconosciuto (8);</p> <p>Dei 317 eventi rilevanti, i PT più frequentemente riportati (≥2%) sono stati: Farmaco inefficace (135), dispnea (53), diarrea (30), polmonite COVID-19 (23), vomito (20), insufficienza respiratoria (8) e Sequestro (7).</p> <p>Conclusione: VAED può presentarsi come manifestazioni cliniche gravi o insolite di COVID-19. Complessivamente, c'erano soggetti 37 con sospetta COVID-19 e soggetti 101 con COVID-19 confermata dopo una o entrambe le dosi del vaccino; dei 75 casi 101 erano gravi, con conseguente ospedalizzazione, disabilità, conseguenze pericolose per la vita o la morte. Nessuno dei casi 75 poteva essere considerato definitivamente come VAED/VAERD.</p> <p>In questa revisione dei soggetti con COVID-19 dopo la vaccinazione, sulla base delle prove attuali, VAED/VAERD rimane un rischio teorico per il vaccino. La sorveglianza continuerà.</p>

a. Criteri di ricerca: Ricerca standard della risposta terapeutica diminuita E PTs Dispnea; Tachipnea; Ipossia; Polmonite COVID 19; Insufficienza respiratoria; Sindrome da distress respiratorio acuto; Insufficienza cardiaca; Shock cardiogeno; Infarto miocardico acuto; Aritmia; Miocardite; Vomito; Diarrea; Dolore addominale; Ittero; Insufficienza epatica acuta; Trombosi venosa profonda; Embolia polmonare; Ischemia periferica; Vasculite; Shock; Lesione renale acuta; Insufficienza renale; Stato di coscienza alterato; Convulsioni; Encefalopatia; Meningite; Incidente cerebrovascolare; Trombocitopenia; Coagulazione intravascolare disseminata; Geloni; Eritema multiforme; Sindrome da disfunzione d'organo multipla; Sindrome infiammatoria multisistemica nei bambini.

**Tabella Descrizione delle informazioni**

6. Argomento	Descrizione
<b>Informazioni mancanti</b>	<b>Valutazione dei casi post autorizzazione (cumulativa al 28 feb 2021) Numero totale di casi nel periodo di riferimento (N=42086)</b>
Uso in gravidanza e allattamento	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Numero di casi: 413<sup>a</sup> (0,98% del totale dei dati PM); gravi 84 e 329 non gravi;</li> <li>• Paese di incidenza: Stati Uniti (205), Regno Unito (64), Canada (31), Germania (30), Polonia (13), Israele (11); Italia (9), Portogallo (8), Messico (6), Estonia, Ungheria e Irlanda, (5 ciascuno), Romania (4), Spagna (3), Repubblica Ceca e Francia (2 ciascuno), i restanti 10 casi erano distribuiti tra altri 10 paesi.</li> </ul> <p>Casi di gravidanza: casi che 274 includono:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 270 casi di madre e 4 casi di feto/bambino che rappresentano 270 gravidanze uniche (i 4 casi di feto/bambino erano collegati a 3 casi di madre; 1 caso di madre riguardava due gemelli).</li> <li>• Gli esiti della gravidanza per le 270 gravidanze sono stati riportati come aborto spontaneo (23), esito in sospeso (5), nascita prematura con morte neonatale, aborto spontaneo con morte intrauterina (2 ciascuno), aborto spontaneo con morte neonatale e esito normale (1 ciascuno). Nessun esito è stato fornito per 238 gravidanze (si noti che 2 diversi esiti sono stati riportati per ogni gemello, ed entrambi sono stati contati).</li> <li>• 146 casi di madre non grave hanno riportato l'esposizione al vaccino in utero senza il verificarsi di alcun evento avverso clinico. I PT di esposizione sono stati codificati nei PT Esposizione materna durante la gravidanza (111), Esposizione durante la gravidanza (29) e Tempi di esposizione materna non specificati (6). Il trimestre di esposizione è stato riportato in 21 di questi casi: 1° trimestre (15 casi), 2° trimestre (7) e 3° trimestre (2).</li> <li>• 124 casi madre, 49 non gravi e 75 gravi, hanno riportato eventi clinici, che si sono verificati nelle madri vaccinate. Gli eventi correlati alla gravidanza riportati in questi casi sono stati codificati nei PTs Aborto spontaneo (25), Contrazione uterina durante la gravidanza, Rottura prematura delle membrane, Aborto, Aborto mancato, e morte fetale (1 ciascuno). Altri eventi clinici che si sono verificati in più di casi 5 codificati al PTs Mal di testa (33), dolore al sito di vaccinazione (24), dolore alle estremità e stanchezza (22 ciascuno), mialgia e piressia (16 ciascuno), brividi (13) nausea (12), dolore (11), artralgia (9), linfadenopatia e farmaco inefficace (7 ciascuno), dolore al petto, vertigini e astenia (6 ciascuno), malessere e COVID-19 (5 ciascuno). Il trimestre di esposizione è stato riportato in 22 di questi casi: 1° trimestre (19 casi), 2° trimestre (1 caso), 3° trimestre (2 casi).</li> <li>• 4 casi gravi di feto/neonato hanno riportato i PTs Esposizione durante la gravidanza, Limitazione della crescita fetale, Esposizione materna durante la gravidanza, Bambino prematuro (2 ciascuno), e Morte neonatale (1). Il trimestre di esposizione è stato riportato per 2 casi (gemelli) come avvenuto durante il 1° trimestre.</li> </ul> <p>Casi di allattamento al seno: di 133, cui:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 116 casi hanno riportato l'esposizione al vaccino durante l'allattamento (PT Exposure via breast milk) senza il verificarsi di alcun evento avverso clinico;</li> <li>• 17 casi, 3 gravi e 14 non gravi, hanno riportato i seguenti eventi clinici che si sono verificati nel neonato/bambino esposto al vaccino attraverso l'allattamento: Pirexia (5), eruzione cutanea (4), irritabilità del lattante (3), vomito infantile, diarrea, insonnia e malessere (2 ciascuno), scarsa alimentazione del lattante, letargia, disagio addominale, vomito, allergia al vaccino, aumento dell'appetito, ansia, pianto, scarsa qualità del sonno, Eruzione, agitazione, dolore e orticaria (1 ciascuno).</li> </ul> <p>Casi di madri che allattano al seno (6):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 caso grave ha riportato 3 eventi clinici che si sono verificati in una madre durante l'allattamento (PT Esposizione materna durante l'allattamento); questi eventi sono stati codificati nei PT Brividi, Malessere e Pirexia</li> <li>• 1 caso non grave riportato con informazioni molto limitate e senza AE associati.</li> </ul>

CONFIDENZIAL

E

Tabella Descrizione delle informazioni

6. Argomento	mancanti	Descrizione
Informazioni mancanti	<b>Valutazione dei casi post autorizzazione (cumulativa al 28 feb 2021) Numero totale di casi nel periodo di riferimento (N=42086)</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• In 4 casi (3 non gravi; 1 grave) l'allattamento soppresso si è verificato in una donna che allatta con i seguenti eventi riferiti congiuntamente: Pirexia (2), parassi, mal di testa, brividi, vomito, dolore alle estremità, artralgia, dolore al seno, dolore alla cicatrice, nausea, emicrania, mialgia, stanchezza e scolorimento del latte materno (1 ciascuno).</li> </ul> <p>Conclusioni: Non ci sono stati segnali di sicurezza emersi dalla revisione di questi casi di uso in gravidanza e durante l'allattamento.</p>	
Uso in soggetti pediatrici <12 anni di età	<p style="text-align: center;"><u>Individui pediatrici &lt;12 anni di età</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Numero di casi: 34<sup>d</sup> (0,1% del dataset totale del PM), indicativo della somministrazione in soggetti pediatrici &lt;12 anni di età;</li> <li>• Paese di incidenza: Regno Unito (29), Stati Uniti (3), Germania e Andorra (1 ciascuno);</li> <li>• Gravità dei casi: Grave (24), non grave (10);</li> <li>• Genere: Femmine (25), Maschi (7), Sconosciuti (2);</li> <li>• L'età (n=34) variava da mesi 2 a 9 anni, media = 3,7 anni, mediana = 4,0;</li> <li>• Esito del caso: risolto/risolto (16), non risolto (13), e sconosciuto (5).</li> <li>• Dei 132 eventi riportati, quelli riportati più di una volta sono stati i seguenti: Prodotto somministrato a paziente di età inadeguata (27, vedi Errore di medicazione), Uso fuori etichetta (11), Pirexia (6), Problema di utilizzo del prodotto (5), Affaticamento, Mal di testa e Nausea (4 ciascuno), Dolore al sito di vaccinazione (3), Dolore addominale superiore, COVID-19, Paralisi facciale, Linfadenopatia, Malessere, Prurito e Gonfiore (2 ciascuno).</li> </ul> <p>Conclusioni: Nessuna nuova informazione significativa sulla sicurezza è stata identificata sulla base di una revisione di questi casi rispetto alla popolazione non pediatrica.</p>	
Efficacia del vaccino	<p>Convenzioni aziendali per la codifica dei casi indicativi di mancanza di efficacia:</p> <p>Le convenzioni di codifica per la mancanza di efficacia nel contesto della somministrazione del vaccino COVID-19 sono state riviste il 15 febbraio 2021, come mostrato di seguito:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PT "fallimento della vaccinazione" è codificato quando TUTTI i seguenti criteri sono soddisfatti: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Il soggetto ha ricevuto la serie di due dosi secondo il regime di dosaggio nell'etichettatura locale.</li> <li>○ Sono trascorsi almeno 7 giorni dalla somministrazione della seconda dose di vaccino.</li> <li>○ Il soggetto presenta un'infezione da SARS-CoV-2 (test di laboratorio confermati).</li> </ul> </li> <li>• PT "Droga inefficace" è codificata quando si applica una delle seguenti condizioni: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ L'infezione non è confermata come SARS-CoV-2 attraverso test di laboratorio (indipendentemente dal programma di vaccinazione). Questo include gli scenari in cui la LOE è dichiarata o implicita, ad esempio, "il vaccino non ha funzionato", "ho preso il COVID-19".</li> <li>○ È sconosciuto: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Se il soggetto ha ricevuto la serie di due dosi secondo il regime di dosaggio nell'etichettatura locale;</li> <li>■ Quanti giorni sono passati dalla prima dose (incluso un numero non specificato di giorni come "alcuni giorni", "alcuni giorni", ecc;)</li> <li>■ Se sono passati 7 giorni dalla seconda dose;</li> </ul> </li> <li>○ Il soggetto sperimenta una malattia prevenibile dal vaccino 14 giorni dopo aver ricevuto la prima dose fino a 6 giorni dopo aver ricevuto la seconda dose.</li> </ul> </li> </ul> <p>Nota: dopo che il sistema immunitario ha avuto tempo sufficiente (14 giorni) per rispondere al vaccino, una segnalazione di COVID-19 è considerata una potenziale mancanza di efficacia anche se il corso di vaccinazione non è completo.</p> <p>Riassunto delle convenzioni di codifica per l'insorgenza della malattia prevenibile da vaccino rispetto alla data di vaccinazione:</p>	

09  
01  
77  
e1  
96  
ea  
18  
00  
VA  
pp  
ro  
va  
to\  
A  
pp  
ro  
va  
to  
il:  
30  
-  
A  
pr  
-  
20  
21  
09  
:2  
6  
(G  
M  
T)

**Tabella Descrizione delle informazioni**

6. Argomento	mancanti			Descrizione
Informazioni mancanti	Valutazione dei casi post autorizzazione (cumulativa al 28 feb 2021) Numero totale di casi nel periodo di riferimento (N=42086)			
	1a dose (giorno 1-13)	Dal giorno successivo alla 14prima dose a 6° giorno dopo la 2° dose	7° giorno dopo la 2° dose	
	Codifica solo gli eventi che descrive l'infezione da SARS-CoV-2	Codice "Droga inefficace"	Codice "fallimento della vaccinazione"	
	Scenario Non considerato LOE	Scenario considerato LOE come "Farmaco inefficace"	Scenario considerato LOE come "fallimento della vaccinazione"	

09  
01  
77  
e1  
96  
ea  
18  
00  
VA  
pp  
ro  
va  
to\  
A  
pp  
ro  
va  
to  
il:  
30  
-  
A  
pr  
-  
20  
21  
09  
:2  
6  
(G  
M  
T)



<p><b>Tabella 6.</b></p>	<p><b>Descrizione delle informazioni mancanti</b></p> <p>Numero di casi: 1665<sup>b</sup> (3,9% del dataset totale di PM) di cui 1100 confermati dal punto di vista medico e non565;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Numero di eventi di mancanza di efficacia: 1665 [PT: farmaco inefficace (1646) e fallimento della vaccinazione (19)].</li> <li>• Paese di incidenza: Stati Uniti (665), Regno Unito (405), Germania (181), Francia (85), Italia (58), Romania (47), Belgio (33), Israele (30), Polonia (28), Spagna (21), Austria (18), Portogallo (17), Grecia (15), Messico (13), Danimarca (8), Canada (7), Ungheria, Svezia ed Emirati Arabi Uniti (5 ciascuno), Repubblica Ceca (4), Svizzera (3); i casi12 rimanenti provengono da diversi9 paesi.</li> <li>• L'infezione da COVID-19 è stata sospettata nei casi155, confermata nei casi228, nel caso1 in cui è stato riferito che la prima dose non era efficace (nessun'altra informazione).</li> <li>• L'esito dell'infezione COVID-19 (sospetta o confermata) è stato riportato come risolto/risolto (165), non risolto (205) o sconosciuto (1230) al momento della segnalazione; ci sono stati 65 casi in cui è stato riportato un esito fatale.</li> </ul> <p><b>Casi di droga inefficace (1649)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gravità dell'evento inefficace della droga: grave (1625), non grave (21)<sup>c</sup>;</li> <li>• È stata riportata la mancanza di un termine di efficacia: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ dopo la 1a dose nei casi788</li> <li>○ dopo la 2a dose nei casi139</li> <li>○ nei casi722 in cui non era noto dopo quale dose si è verificata la mancanza di efficacia.</li> </ul> </li> <li>• La latenza del termine di mancanza di efficacia riportata dopo la prima dose era nota per i casi:176 <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Entro 9 giorni: 2 soggetti;</li> <li>○ Entro e 14giorni21: soggetti154;</li> <li>○ Entro e 22giorni50: soggetti20;</li> </ul> </li> <li>• La latenza del termine di mancanza di efficacia riportata dopo la seconda dose era nota per i casi:69 <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Entro e 0giorni7: soggetti42;</li> <li>○ Entro 8 e 21 giorni: 22 soggetti;</li> <li>○ Entro 23 e 36 giorni: 5 soggetti.</li> </ul> </li> <li>• Latenza del termine di mancanza di efficacia riportato nei casi in cui il numero di dosi somministrate non è stato fornito, era noto nei casi:409 <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Entro e 0giorni7 dopo la vaccinazione: 281 soggetti.</li> <li>○ Entro 8 e 14 giorni dopo la vaccinazione: soggetti89.</li> <li>○ Entro e 15giorni44 dopo la vaccinazione: soggetti39.</li> </ul> </li> </ul> <p>Secondo la RSI, gli individui possono non essere completamente protetti fino a 7 giorni dopo la loro seconda dose di vaccino, quindi per i casi1649 di cui sopra in cui la mancanza di efficacia è stata riportata dopo la 1a dose o la</p>
--------------------------	--

**Tabella Descrizione delle informazioni**

6. Argomento	Descrizione
Informazioni mancanti	<p align="center"><b>Valutazione dei casi post autorizzazione (cumulativa al 28 feb 2021) Numero totale di casi nel periodo di riferimento (N=42086)</b></p>
	<p>2a dose, gli eventi riportati possono rappresentare segni e sintomi di un'infezione intercorrente o non diagnosticata di COVID- 19 o un'infezione in un individuo che non era completamente vaccinato, piuttosto che l'inefficacia del vaccino.</p> <p align="center"><b>Casi di fallimento della vaccinazione (16)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gravità del fallimento della vaccinazione: tutto grave;</li> <li>• La mancanza di un termine di efficacia è stata riportata in tutti i casi dopo la seconda dose:</li> <li>• La latenza della mancanza di efficacia era nota per i casi:14 <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Entro e 7giorni13: 8 soggetti;</li> <li>○ Entro 15 e 29 giorni: 6 soggetti.</li> </ul> </li> </ul> <p>COVID-19 (10) e COVID-19 asintomatico (6) erano le infezioni prevenibili da vaccino riportate che si sono verificate in questi 16 casi.</p> <p>Conclusioni: Nessun nuovo segnale di sicurezza di mancanza di efficacia del vaccino è emerso sulla base di una revisione di questi casi.</p>

a. Su un totale di 417 casi, 4 casi sono stati esclusi dall'analisi. In 3 casi, il MAH è stato informato che una paziente incinta di 33 anni e due di età non specificata erano in programma di ricevere bnt162b2 (il PT ha segnalato l'uso off label e il problema dell'uso del prodotto in 2 casi; Circostanza o informazione in grado di portare a un errore di medicazione in un caso). Un caso ha riportato il PT Morning sickness; tuttavia, la gravidanza non è stata confermata in questo caso.

b. 558 casi aggiuntivi recuperati in questo dataset sono stati esclusi dall'analisi; al momento della revisione, 546 casi non possono essere considerati veri casi di mancanza di efficacia perché il PT Drug inefficace è stato codificato ma i soggetti hanno sviluppato l'infezione da SARS-CoV-2 durante i primi giorni dalla prima dose (giorni 1 - 13); il vaccino non ha avuto tempo sufficiente per stimolare il sistema immunitario e, di conseguenza, lo sviluppo di una malattia prevenibile dal vaccino durante questo periodo non è considerato una potenziale mancanza di effetto del vaccino; in 5 casi il PT Farmaco inefficace è stato rimosso dopo il data lock point (DLP) perché i soggetti non hanno sviluppato l'infezione da COVID- 19; in 1 caso, riportando fallimento del trattamento e attacco ischemico transitorio, il PT Mancanza di efficacia non si riferiva al vaccino BNT162b2; 5 casi sono stati invalidati nel database della sicurezza dopo il DLP; 1 caso è stato eliminato dalla discussione perché i PT riportati Resistenza ai patogeni e problema di preparazione del prodotto non erano indicativi di una mancanza di efficacia. da eliminare.

c. Dopo la revisione, 31 casi aggiuntivi sono stati esclusi dall'analisi in quanto i dati riportati (ad esempio, dettagli clinici, altezza, peso, ecc.) non erano coerenti con i soggetti pediatrici

d. Dopo la revisione, altri 28 casi sono stati esclusi dall'analisi in quanto i dati riportati (ad esempio, dettagli clinici, altezza, peso, ecc.) non erano coerenti con i soggetti pediatrici.

e. Esiti clinici diversi possono essere riportati per un evento che si è verificato più di una volta nello stesso individuo

f. In 2 casi il fallimento della vaccinazione PT è stato sostituito da un farmaco inefficace dopo la DLP. Un altro caso non è stato incluso nella discussione dei casi di fallimento della vaccinazione perché la corretta programmazione (21 giorni di distanza tra la prima e la seconda dose) non può essere confermata.

**3.1.3. Revisione degli eventi avversi di particolare interesse (AESI)**

Si prega di fare riferimento all'[appendice per 1](#) l'elenco delle AESI dell'azienda per BNT162b2.

L'elenco di AESI dell'azienda prende in considerazione gli elenchi di AESI dei seguenti gruppi di esperti e autorità di regolamentazione: Brighton Collaboration (SPEAC), protocollo ACCESS, US CDC (elenco preliminare di AESI per la sorveglianza VAERS), MHRA (linea guida non pubblicata).

I termini AESI sono incorporati in un elenco TME e includono eventi di interesse per la loro associazione con COVID-19 grave ed eventi di interesse per i vaccini in generale.

L'elenco AESI è composto da MedDRA PTs, HLTs, HLTGs o MedDRA SMQs e può essere modificato come appropriato in base al profilo di sicurezza in evoluzione del vaccino.

La tabella 7 fornisce una revisione sintetica dei casi cumulativi all'interno delle categorie AESI nel database della sicurezza Pfizer. Ciò si distingue dalle valutazioni dei segnali di sicurezza che vengono condotte e incluse, se del caso, nelle relazioni mensili riassuntive sulla sicurezza presentate regolarmente alla FDA e ad altre autorità sanitarie.

**Tabella 7. Valutazione AESIs per BNT162b2**

<b>AESIs<sup>a</sup></b> <b>Categoria</b>	<b>Valutazione dei casi di post-marketing<sup>b</sup></b> <b>Numero totale di casi (N=42086)</b>
<b>Reazioni anafilattiche</b> <i>Criteri di ricerca: Reazione anafilattica SMQ (Narrow e Broad, con l'algoritmo applicato), selezionando i casi rilevanti secondo i criteri BC</i>	Si prega di fare riferimento al rischio 'Anafilassi' incluso sopra nella <a href="#">tabella 4</a> .
<b>AESI cardiovascolare</b> <i>Criteri di ricerca: PTs Infarto miocardico acuto; Aritmia; Insufficienza cardiaca; Insufficienza cardiaca acuta; Shock cardiogeno; Coronaropatia; Infarto miocardico; Sindrome da tachicardia ortostatica posturale; Cardiomiopatia da stress; Tachicardia</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Numero di casi: 1403 (3,3% del dataset totale di PM), di cui 241 confermati dal punto di vista medico e 1162 non confermati dal punto di vista medico;</li> <li>• Paese di incidenza: Regno Unito (268), Stati Uniti (233), Messico (196), Italia (141), Francia (128), Germania (102), Spagna (46), Grecia (45), Portogallo (37), Svezia (20), Irlanda (17), Polonia (16), Israele (13), Austria, Romania e Finlandia (12 ciascuno), Paesi Bassi (11), Belgio e Norvegia (10 ciascuno), Repubblica Ceca (9), Ungheria e Canada (8 ciascuno), Croazia e Danimarca (7 ciascuno), Islanda (5); i restanti 30 casi erano distribuiti tra altri 13 paesi;</li> <li>• Sesso dei soggetti: femminile (1076), maschile (291) e sconosciuto (36);</li> <li>• Gruppo di età dei soggetti (n = 1346): Adulto<sup>e</sup> (1078), Anziano<sup>d</sup> (266) Bambino<sup>e</sup> e Adolescente<sup>f</sup> (1 ciascuno);</li> <li>• Numero di eventi rilevanti: 1441, di cui 946 gravi, 495 non gravi; nei casi che riportano eventi gravi rilevanti;</li> <li>• Segnalati PT rilevanti: Tachicardia (1098), aritmia (102), infarto miocardico (89), insufficienza cardiaca (80), infarto miocardico acuto (41), insufficienza cardiaca acuta (11), shock cardiogeno e sindrome da tachicardia ortostatica posturale (7 ciascuno) e malattia coronarica (6);</li> <li>• Latenza di insorgenza dell'evento rilevante (n = 1209): Range da</li> </ul>

BNT162b2

5.3.6 Analisi cumulativa delle segnalazioni di eventi avversi post-

autorizzazione

24 ore a giorni 21, mediana <24 ore;

Tabella Valutazione AESIs per

AESIs <sup>a</sup> Categoria	Valutazione dei casi di post-marketing <sup>b</sup> Numero totale di casi (N=42086)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Esito<sup>e</sup> dell'evento rilevante: fatale (136), risolto/risolto (767), risolto con sequele (21), non risolto (140) e sconosciuto (380);</li> </ul> <p>Conclusione: Questa revisione cumulativa dei casi non solleva nuovi problemi di sicurezza. La sorveglianza continuerà</p>
<p><b>COVID-19 AESI</b></p> <p><i>Criteri di ricerca: Covid-19 SMQ (stretto e largo) O PTs Ageusia; Anosmia</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Numero di casi: 3067 (7,3% del dataset totale di PM), di cui 1013 confermati dal punto di vista medico e 2054 non confermati dal punto di vista medico;</li> <li>Paese di incidenza: Stati Uniti (1272), Regno Unito (609), Germania (360), Francia (161), Italia (94), Spagna (69), Romania (62), Portogallo (51), Polonia (50), Messico (43), Belgio (42), Israele (41), Svezia (30), Austria (27), Grecia (24), Danimarca (18), Repubblica Ceca e Ungheria (17 ciascuno), Canada (12), Irlanda (11), Slovacchia (9), Lettonia ed Emirati Arabi Uniti (6 ciascuno); i restanti 36 casi erano distribuiti tra altri 16 paesi diversi;</li> <li>Sesso dei soggetti: femminile (1650), maschile (844) e sconosciuto (573);</li> <li>Gruppo di età dei soggetti (n= 1880): Adulto (1315), Anziano (560), Neonato<sup>h</sup> e Adolescente (2 ciascuno), Bambino (1);</li> <li>Numero di eventi rilevanti: 3359, di cui 2585 gravi, 774 non gravi;</li> <li>PTs rilevanti più frequentemente riportati (1 occorrenza): COVID-19 (1927), SARS-CoV-2 test positivo (415), Sospetto COVID-19 (270), Ageusia (228), Anosmia (194), SARS-CoV-2 test anticorpale negativo (83), Esposizione a SARS-CoV-2 (62), SARS-CoV-2 test anticorpale positivo (53), Polmonite da COVID-19 (51), COVID-19 asintomatica (31), Infezione da coronavirus (13), Esposizione professionale a SARS-CoV-2 (11), Test SARS-CoV-2 falso positivo (7), Test Coronavirus positivo (6), Test SARS-CoV-2 negativo (3) Test anticorpale SARS-CoV-2 (2);</li> <li>Latenza di insorgenza dell'evento rilevante (n = 2070): Range da &lt;24 ore a giorni374, mediana 5 giorni;</li> <li>Esito dell'evento rilevante: fatale (136), non risolto (547), risolto/risolto (558), risolto con sequele (9) e sconosciuto (2110).</li> </ul> <p>Conclusione: Questa revisione cumulativa dei casi non solleva nuovi problemi di sicurezza. La sorveglianza continuerà</p>
<p><b>AESI dermatologica</b></p> <p><i>Criteri di ricerca: PT geloni; eritema multiforme</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Numero di casi: 20 casi (0,05% del dataset totale di PM), di cui 15 confermati dal punto di vista medico e 5 non confermati dal punto di vista medico;</li> <li>Paese di incidenza: Regno Unito (8), Francia e Polonia (2 ciascuno), e i restanti 8 casi erano distribuiti tra altri 8 paesi diversi;</li> <li>Sesso dei soggetti: femminile (17) maschile e sconosciuto (1 ciascuno);</li> <li>Gruppo di età dei soggetti (n=19): Adulto (18), Anziano (1);</li> </ul>

CONFIDENZIAL

E

BNT162b2

5.3.6 Analisi cumulativa delle segnalazioni di eventi avversi post-

autorizzazione

<p><b>Tabella</b> <b>7.</b></p> <p><b>Valutazione AESIs per</b> <b>BNT162b2</b></p>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Numero di eventi rilevanti: eventi20, gravi16, non4 gravi</li></ul>
---	---

**Tabella Valutazione AESIs per**

<b>AESIs<sup>a</sup></b> <b>Categoria</b>	<b>Valutazione dei casi di post-marketing<sup>b</sup></b> <b>Numero totale di casi (N=42086)</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Segnalati PT rilevanti: Eritema multiforme (13) e geloni (7)</li> <li>• Latenza di insorgenza dell'evento rilevante (n = 18): Range da 24 ore a 17 giorni, mediana 3 giorni;</li> <li>• Esito dell'evento rilevante: risolto/risolto (7), non risolto (8) e sconosciuto (6).</li> </ul> <p>Conclusione: Questa revisione cumulativa dei casi non solleva nuovi problemi di sicurezza. La sorveglianza continuerà.</p>
<b>AESI ematologiche</b> <i>Criteri di ricerca: Leucopenie NEC (HLT) (percorso primario) O Neutropenie (HLT) (percorso primario) O PTs Trombocitopenia immunitaria, Trombocitopenia O SMQ Termini di emorragia (esclusi i termini di laboratorio)</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Numero di casi: 932 (2,2% del dataset totale del PM), di cui confermati dal punto di vista medico 524 e non 408;</li> <li>• Paese di incidenza: Regno Unito (343), Stati Uniti (308), Francia (50), Germania (43), Italia (37), Spagna (27), Messico e Polonia (13 ciascuno), Svezia (10), Israele (9), Paesi Bassi (8), Danimarca, Finlandia, Portogallo e Irlanda (7 ciascuno), Austria e Norvegia (6 ciascuno), Croazia (4), Grecia, Belgio, Ungheria e Svizzera (3 ciascuno), Cipro, Lettonia e Serbia (2 ciascuno); i restanti 9 casi provengono da 9 paesi diversi;</li> <li>• Sesso dei soggetti (n=898): femminile (676) e maschile (222);</li> <li>• Gruppo di età dei soggetti (n=837): Adulto (543), Anziano (293), Neonato (1);</li> <li>• Numero di eventi rilevanti: 1080, di cui 681 gravi, 399 non gravi;</li> <li>• I PT rilevanti più frequentemente riportati (<math>\geq 15</math> occorrenze) includono: Epistassi (127), Contusione (112), Contusione del sito di vaccinazione (96), Emorragia del sito di vaccinazione (51), Petecchie (50), Emorragia (42), Ematochezia (34), Trombocitopenia (33), Ematoma del sito di vaccinazione (32), Emorragia congiuntivale ed Emorragia vaginale (29 ciascuno), Ematoma, Emottisi e Menorragia (27 ciascuno), Ematemesi (25), Emorragia oculare (23), Emorragia rettale (22), Trombocitopenia immunitaria (20), Sangue nelle urine presente (19), Ematuria, Neutropenia e Porpora (16 ciascuno) Diarrea emorragica (15)</li> <li>• Latenza di insorgenza dell'evento rilevante (n = 787): Range da 24 ore a giorni 33, mediana = 1 giorno;</li> <li>• Esito dell'evento rilevante: fatale (34), risolto/risolto (393), risolto con sequele (17), non risolto (267) e sconosciuto (371).</li> </ul> <p>Conclusione: Questa revisione cumulativa dei casi non solleva nuovi problemi di sicurezza. La sorveglianza continuerà</p>
<b>AESI epatica</b> <i>Criteri di ricerca: Indagini, segni e sintomi relativi al fegato (SMQ) (ristretto e ampio) O PT Lesione epatica</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Numero di casi: 70 casi (0,2% del dataset totale di PM), di cui confermati dal punto di vista medico 54 e non 16;</li> <li>• Paese di incidenza: Regno Unito (19), Stati Uniti (14), Francia (7), Italia (5), Germania (4), Belgio, Messico e Spagna (3 ciascuno), Austria e Islanda (2 ciascuno); i casi 8 rimanenti provenivano da paesi diversi; 8</li> <li>• Sesso dei soggetti: femminile (43), maschile (26) e sconosciuto (1);</li> <li>• Gruppo di età dei soggetti (n=64): Adulto (37), Anziano (27);</li> </ul>

**Tabella Valutazione AESIs per**

<b>AESIs<sup>a</sup></b> <b>Categoria</b>	<b>BNT162b2</b> <b>Valutazione dei casi di post-marketing<sup>b</sup></b> <b>Numero totale di casi (N=42086)</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Numero di eventi rilevanti: 94, di cui 53 gravi, 41 non gravi;</li> <li>• I PTs rilevanti più frequentemente riportati (<math>\geq 3</math> occorrenze) includono: Alanina aminotransferasi aumentata (16), Transaminasi aumentate e Dolore epatico (9 ciascuno), Test di funzionalità epatica aumentato (8), Aspartato aminotransferasi aumentato e Test di funzionalità epatica anormale (7 ciascuno), Gamma-glutamilttransferasi aumentata ed Enzima epatico aumentato (6 ciascuno), Fosfatasi alcalina del sangue aumentata e Lesione epatica (5 ciascuno), Ascite, Bilirubina del sangue aumentata e Ipertransaminasaemia (3 ciascuno);</li> <li>• Latenza di insorgenza dell'evento rilevante (n = 57): Range da 24 ore a 20 giorni, mediana 3 giorni;</li> <li>• Esito dell'evento rilevante: fatale (5), risolto/risolto (27), risolto con sequele (1), non risolto (14) e sconosciuto (47).</li> </ul> <p>Conclusione: Questa revisione cumulativa dei casi non solleva nuovi problemi di sicurezza. La sorveglianza continuerà</p>
<b>Paralisi facciale</b> <i>Criteri di ricerca: PTs</i> <i>Paralisi facciale, Paresi facciale</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Numero di casi: 449<sup>i</sup> (1,07% del dataset totale di PM), 314 confermati dal punto di vista medico e non135;</li> <li>• Paese di incidenza: Stati Uniti (124), Regno Unito (119), Italia (40), Francia (27), Israele (20), Spagna (18), Germania (13), Svezia (11), Irlanda (9), Cipro (8), Austria (7), Finlandia e Portogallo (6 ciascuno), Ungheria e Romania (5 ciascuno), Croazia e Messico (4 ciascuno), Canada (3), Repubblica Ceca, Malta, Paesi Bassi, Norvegia, Polonia e Porto Rico (2 ciascuno); i restanti 8 casi provengono da 8 paesi diversi;</li> <li>• Sesso dei soggetti: femminile (295), maschile (133), sconosciuto (21);</li> <li>• Gruppo di età dei soggetti (n=411): Adulto (313), Anziano (96), Neonato e Bambino (1 ciascuno);</li> <li>• Numero di eventi<sup>k</sup> rilevanti: di453, cui 399 gravi, non54 gravi;</li> <li>• Segnalati PT rilevanti: Paralisi facciale (401), Paresi facciale (64);</li> <li>• Latenza di insorgenza dell'evento rilevante (n = 404): Range da &lt;24 ore a giorni46, mediana 2 giorni;</li> <li>• Esito dell'evento rilevante: risolto/risolto (184), risolto con sequele (3), non risolto (183) e sconosciuto (97);</li> </ul> <p>Conclusione generale: Questa revisione cumulativa dei casi non solleva nuovi problemi di sicurezza. La sorveglianza continuerà. La valutazione della causalità sarà ulteriormente valutata dopo la disponibilità di ulteriori dati non ciechi dallo studio clinico C4591001, che sarà non cieco per l'analisi finale circa a metà aprile 2021. Inoltre, gli studi di sicurezza post-autorizzazione non interventistici, C4591011 e C4591012 dovrebbero acquisire dati su una popolazione vaccinata sufficientemente grande per rilevare un aumento del rischio di paralisi di Bell negli individui vaccinati. La tempistica per la conduzione di queste analisi essere stabilito in base alla dimensione della popolazione vaccinata</p>



BNT162b2

5.3.6 Analisi cumulativa delle segnalazioni di eventi avversi post-

autorizzazione

**Tabella  
7.**

**Valutazione AESIs per  
BNT162b2**

catturata nelle fonti di dati dello studio entro i primi rapporti intermedi (dovuti a giugno30

**Tabella Valutazione AESIs per**

<b>AESIs<sup>a</sup></b> <b>Categoria</b>	<b>BNT162b2</b> <b>Valutazione dei casi di post-marketing<sup>b</sup></b> <b>Numero totale di casi (N=42086)</b>
<b>AESI immunomediata/autoimmuni</b> <i>Criteri di ricerca: Disturbi immunomediati/autoimmuni (SMQ) (ampio e stretto) O disturbi autoimmuni HLTG (percorso primario) O PTs Sindrome da rilascio di citochine; Tempesta di citochine; Ipersensibilità</i>	<p>2021). Lo studio C4591021, in attesa dell'approvazione del protocollo da parte dell'EMA, è anche destinato a informare questo rischio.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Numero di casi: 1050 (2,5% del dataset totale del PM), di cui confermati dal punto di vista medico 760 e 290 non confermati dal punto di vista medico;</li> <li>• Paese di incidenza (&gt;10 casi): Regno Unito (267), Stati Uniti (257), Italia (70), Francia e Germania (69 ciascuno), Messico (36), Svezia (35), Spagna (32), Grecia (31), Israele (21), Danimarca (18), Portogallo (17), Austria e Repubblica Ceca (16 ciascuno), Canada (12), Finlandia (10). I casi 74 rimanenti provenivano da 24 paesi diversi.</li> <li>• Sesso dei soggetti (n=682): femminile (526), maschile (156).</li> <li>• Gruppo di età dei soggetti (n=944): Adulto (746), Anziano (196), Adolescente (2).</li> <li>• Numero di eventi rilevanti: 1077, di cui 780 gravi, 297 non gravi.</li> <li>• I PT più frequentemente riportati (&gt;10 occorrenze): Ipersensibilità (596), Neuropatia periferica (49), Pericardite (32), Miocardite (25), Dermatite (24), Diabete mellito ed Encefalite (16 ciascuno), Psoriasi (14), Dermatite bollosa (13), Disturbo autoimmune e fenomeno di Raynaud (11 ciascuno);</li> <li>• Latenza di insorgenza dell'evento rilevante (n = 807): Range da &lt;24 ore a giorni 30, mediana &lt;24 ore.</li> <li>• Esito<sup>1</sup> dell'evento rilevante: risolto/risolto (517), non risolto (215), fatale (12), risolto con sequele (22) e sconosciuto (312).</li> </ul> <p>Conclusione: Questa revisione cumulativa dei casi non solleva nuovi problemi di sicurezza. La sorveglianza continuerà</p>
<b>AESI muscoloscheletriche</b> <i>Criteri di ricerca: PTs Artralgia; Artrite; Artrite batterica<sup>n</sup>; Sindrome da fatica cronica; Poliartrite; Polineuropatia; Sindrome da fatica post virale; Artrite reumatoide</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Numero di casi: 3600 (8,5% del dataset totale di PM), di cui confermati dal punto di vista medico 2045 e non 1555;</li> <li>• Paese di incidenza: Regno Unito (1406), Stati Uniti (1004), Italia (285), Messico (236), Germania (72), Portogallo (70), Francia (48), Grecia e Polonia (46), Lettonia (33), Repubblica Ceca (32), Israele e Spagna (26), Svezia (25), Romania (24), Danimarca (23), Finlandia e Irlanda (19 ciascuno), Austria e Belgio (18 ciascuno), Canada (16), Paesi Bassi (14), Bulgaria (12), Croazia e Serbia (9 ciascuno), Cipro e Ungheria (8 ciascuno), Norvegia (7), Estonia e Porto Rico (6 ciascuno), Islanda e Lituania (4 ciascuno); i restanti 21 casi provenivano da 11 paesi diversi;</li> <li>• Sesso dei soggetti (n=3471): femminile (2760), maschile (711);</li> <li>• Gruppo di età dei soggetti (n=3372): Adulto (2850), Anziano (515), Bambino (4), Adolescente (2), Neonato (1);</li> <li>• Numero di eventi rilevanti: 3640, di cui 1614 gravi, 2026 non gravi;</li> <li>• Segnalati PT rilevanti: Artralgia (3525), Artrite (70), Artrite reumatoide (26), Poliartrite (5), Polineuropatia, Sindrome da fatica post virale, Sindrome da fatica cronica (4 ciascuno), Artrite batterica (1);</li> <li>• Latenza di insorgenza dell'evento rilevante (n = 2968): Range da &lt;24 ore a giorni 32, mediana 1 giorno;</li> </ul>

CONFIDENZIAL

E

**Tabella Valutazione AESIs per**

<b>AESIs<sup>a</sup></b> <b>Categoria</b>	<b>BNT162b2</b> <b>Valutazione dei casi di post-marketing<sup>b</sup></b> <b>Numero totale di casi (N=42086)</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Esito dell'evento rilevante: risolto/risolto (1801), non risolto (959), risolto con sequele (49) e sconosciuto (853).</li> </ul> <p>Conclusione: Questa revisione cumulativa dei casi non solleva nuovi problemi di sicurezza. La sorveglianza continuerà.</p>
<p><b>AESI neurologiche (compresa la demielinizzazione)</b></p> <p><i>Criteri di ricerca: Convulsioni (SMQ) (ampio e stretto) O Demielinizzazione (SMQ) (ampio e stretto) O PTs Atassia; Cataplessia; Encefalopatia; Fibromialgia; Pressione intracranica aumentata; Meningite; Meningite asettica; Narcolessia</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Numero di casi: 501 (1,2% del dataset totale di PM), di cui confermati dal punto di vista medico 365 e non 136.</li> <li>Paese di incidenza (<math>\geq 9</math> casi): Regno Unito (157), Stati Uniti (68), Germania (49), Messico (35), Italia (31), Francia (25), Spagna (18), Polonia (17), Olanda e Israele (15 ciascuno), Svezia (9). I restanti 71 casi provenivano da 22 paesi diversi.</li> <li>Sesso dei soggetti (n=478): femminile (328), maschile (150).</li> <li>Gruppo di età dei soggetti (n=478): Adulto (329), Anziano (149);</li> <li>Numero di eventi rilevanti: 542, di cui 515 gravi, 27 non gravi.</li> <li>I PT più frequentemente riportati (<math>&gt;2</math> occorrenze) includevano: Convulsioni (204), epilessia (83), crisi tonico-cloniche generalizzate (33), sindrome di Guillain-Barre (24), fibromialgia e nevralgia del trigemino (17 ciascuno), convulsione febbrile (15), stato epilettico (12), aura e mielite trasversa (11 ciascuno), ricaduta della sclerosi multipla e neurite ottica (10 ciascuno), Epilessia petit mal e convulsione tonica (9 ciascuno), Atassia (8), Encefalopatia e movimenti tonici clonici (7 ciascuno), Schiuma alla bocca (5), Sclerosi multipla, Narcolessia e convulsioni parziali (4 ciascuno), Sensazione negativa, Demielinizzazione, Meningite, Stato postictale, Fenomeni simili a convulsioni e Mordere la lingua (3 ciascuno);</li> <li>Latenza di insorgenza dell'evento rilevante (n = 423): Range da <math>&lt;24</math> ore a giorni 48, mediana 1 giorno;</li> <li>Esito degli eventi rilevanti: fatale (16), risolto/risolto (265), risolto con sequele (13), non risolto (89) e sconosciuto (161);</li> </ul> <p>Conclusione: Questa revisione cumulativa dei casi non solleva nuovi problemi di sicurezza. La sorveglianza continuerà</p>
<p><b>Altri AESI</b></p> <p><i>Criteri di ricerca: Infezioni virali erpetiche (HLT) (percorso primario) O PTs Evento avverso dopo l'immunizzazione; Infiammazione; Problema di test analitici di laboratorio; Problema di materiali di produzione; Problema di produzione; Test MERS-CoV; Test MERS-CoV negativo; Test MERS-CoV positivo; Sindrome respiratoria del Medio Oriente; Disfunzione di organi multipli sindrome; esposizione professionale a malattie</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Numero di casi: 8152 (19,4% del dataset totale di PM), di cui 4977 confermati dal punto di vista medico e 3175 non confermati dal punto di vista medico;</li> <li>Paese di incidenza (<math>&gt; 20</math> occorrenze): Regno Unito (2715), Stati Uniti (2421), Italia (710), Messico (223), Portogallo (210), Germania (207), Francia (186), Spagna (183), Svezia (133), Danimarca (127), Polonia (120), Grecia (95), Israele (79), Repubblica Ceca (76), Romania (57), Ungheria (53), Finlandia (52), Norvegia (51), Lettonia (49), Austria (47), Croazia (42), Belgio (41), Canada (39), Irlanda (34), Serbia (28), Islanda (25), Olanda (22). I restanti 127 casi provenivano da 21 paesi diversi;</li> <li>Sesso dei soggetti (n=7829): femminile (5969), maschile (1860);</li> <li>Gruppo di età dei soggetti (n=7479): Adulto (6330), Anziano (1125), Adolescente, Bambino (9 ciascuno), Neonato (6);</li> </ul>

CONFIDENZIAL

E

BNT162b2

5.3.6 Analisi cumulativa delle segnalazioni di eventi avversi post-

autorizzazione, paziente

<b>Tabella 7.</b>	<b>Valutazione AESIs per BNT162b2</b>
-----------------------	---

**Tabella Valutazione AESIs per**

<b>AESIs<sup>a</sup></b> <b>Categoria</b>	<b>BNT162b2</b> <b>Valutazione dei casi di post-marketing<sup>b</sup></b> <b>Numero totale di casi (N=42086)</b>
<i>isolamento; problema di disponibilità del prodotto; problema di distribuzione del prodotto; problema di fornitura del prodotto; piressia; quarantena; test SARS-CoV-1; test SARS-CoV-1 negativo; test SARS-CoV-1 positivo</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Numero di eventi rilevanti: 8241, di cui 3674 gravi, 4568 non gravi;</li> <li>• I PT più frequentemente riportati (<math>\geq 6</math> occorrenze) includevano: Pirexia (7666), Herpes zoster (259), infiammazione (132), herpes orale (80), sindrome da disfunzione di organi multipli (18), infezione da herpes virus (17), Herpes simplex (13), Herpes zoster oftalmico (10), Herpes oftalmico e riattivazione di Herpes zoster (6 ciascuno);</li> <li>• Latenza di insorgenza dell'evento rilevante (n =6836): Range da &lt;24 ore a giorni61, mediana 1 giorno;</li> <li>• Esito degli eventi rilevanti: fatale (96), risolto/risolto (5008), risolto con sequele (84), non risolto (1429) e sconosciuto (1685).</li> </ul> <p>Conclusione: Questa revisione cumulativa dei casi non solleva nuovi problemi di sicurezza. La sorveglianza continuerà</p>
<b>AESI legate alla gravidanza</b> <i>Criteri di ricerca: PTs Infezione della cavità amniotica; Parto cesareo; Anomalia congenita; Morte neonatale; Eclampsia; Sindrome da stress fetale; Bambino con basso peso alla nascita; Esposizione materna durante la gravidanza; Placenta praevia; Pre-eclampsia; Parto prematuro; Parto morto; Rottura uterina; Vasa praevia</i>	Per i casi rilevanti, si prega di fare riferimento alla <a href="#">Tabella6</a> , Descrizione delle informazioni mancanti, <i>Usa in gravidanza e durante l'allattamento al seno</i>
<b>AESI renale</b> <i>Criteri di ricerca: PTs Lesione renale acuta; Insufficienza renale.</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Numero di casi: 69 casi (0,17% del dataset totale di PM), di cui 57 confermati dal punto di vista medico, non12 confermati dal punto di vista medico;</li> <li>• Paese di incidenza: Germania (17), Francia e Regno Unito (13 ciascuno), Stati Uniti (6), Belgio, Italia e Spagna (4 ciascuno), Svezia (2), Austria, Canada, Danimarca, Finlandia, Lussemburgo e Norvegia (1 ciascuno);</li> <li>• Sesso dei soggetti: femminile (46), maschile (23);</li> <li>• Gruppo di età dei soggetti (n=68): Adulto (7), Anziano (60), Neonato (1);</li> <li>• Numero di eventi rilevanti: tutti 70,gravi;</li> <li>• PTs rilevanti riportati: Lesione renale acuta (40) e insufficienza renale (30);</li> <li>• Latenza di insorgenza dell'evento rilevante (n = 42): Range da 24 ore a 15 giorni, mediana 4 giorni;</li> <li>• Esito dell'evento rilevante: fatale (23), risolto/risolto (10), non risolto (15) e sconosciuto (22).</li> </ul> <p>Conclusione: Questa revisione cumulativa dei casi non solleva nuovi problemi di sicurezza. La sorveglianza continuerà.</p>

09  
01  
77  
e1  
96  
ea  
18  
00  
VA  
pp  
ro  
va  
to\  
A  
pp  
ro  
va  
to  
il:  
30  
-  
A  
pp  
-  
20  
21  
09  
:2  
6  
(G  
M  
T)

BNT162b2

5.3.6 Analisi cumulativa delle segnalazioni di eventi avversi post-

<p><b>Autore</b> <b>Tabella</b> <i>Criteri di ricerca: Infezioni del tratto respiratorio inferiore NEC (HLT)</i> <b>BNT162b2</b></p>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Numero di casi: casi130 (0,3% del dataset totale di PM), di cui 107 confermati dal punto di vista medico;</li></ul>
--	---

**Tabella Valutazione AESIs per**

<b>AESIs<sup>a</sup></b> <b>BNT162b2</b> <b>Categoria</b>	<b>Valutazione dei casi di post-marketing<sup>b</sup></b> <b>Numero totale di casi (N=42086)</b>
<p><i>(Percorso primario) O Insufficienze respiratorie (escluse quelle neonatali) (HLT) (Percorso primario) O Infezioni virali delle basse vie respiratorie (HLT) (Percorso primario) O PTs: Sindrome da distress respiratorio acuto; Intubazione endotracheale; Ipossia; Emorragia polmonare; Disturbo respiratorio; Sindrome respiratoria acuta grave</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Paesi di incidenza: Regno Unito (20), Francia (18), Stati Uniti (16), Germania (14), Spagna (13), Belgio e Italia (9), Danimarca (8), Norvegia (5), Repubblica Ceca, Islanda (3 ciascuno); i casi 12 rimanenti provengono da 8 paesi diversi.</li> <li>• Sesso dei soggetti (n=130): femminile (72), maschile (58).</li> <li>• Gruppo di età dei soggetti (n=126): Anziano (78), Adulto (47), Adolescente (1).</li> <li>• Numero di eventi rilevanti: 137, di cui 126 gravi, 11 non gravi;</li> <li>• PTs rilevanti riportati: Insufficienza respiratoria (44), Ipossia (42), Disturbo respiratorio (36), Sindrome da distress respiratorio acuto (10), Sindrome respiratoria cronica (3), Sindrome respiratoria acuta grave (2).</li> <li>• Latenza di insorgenza dell'evento rilevante (n=102): range da &lt; 24 ore a 18 giorni, mediana 1 giorno;</li> <li>• Esito degli eventi rilevanti: fatale (41), risolto/risolto (47), non recuperato (18) e sconosciuto (31).</li> </ul> <p>Conclusione: Questa revisione cumulativa dei casi non solleva nuovi problemi di sicurezza. La sorveglianza continuerà.</p>
<p><b>Eventi tromboembolici</b> <i>Criteri di ricerca: Embolia e trombosi (HLGT) (percorso primario), esclusi i PT recensiti come Stroke AESIs, O PTs Trombosi venosa profonda; Coagulazione intravascolare disseminata; Embolia; Embolia venosa; Embolia polmonare</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Numero di casi: 151 (0,3% del dataset totale di PM), di cui confermati dal punto di vista medico 11 e non 40 medici;</li> <li>• Paese di incidenza: Regno Unito (34), Stati Uniti (31), Francia (20), Germania (15), Italia e Spagna (6 ciascuno), Danimarca e Svezia (5 ciascuno), Austria, Belgio e Israele (3 ciascuno), Canada, Cipro, Paesi Bassi e Portogallo (2 ciascuno); i restanti 12 casi provenivano da 12 paesi diversi;</li> <li>• Sesso dei soggetti (n= 144): femmina (89), maschio (55);</li> <li>• Gruppo di età dei soggetti (n=136): Adulto (66), Anziano (70);</li> <li>• Numero di eventi rilevanti: 168, di cui 165 gravi, 3 non gravi;</li> <li>• I PT rilevanti più frequentemente riportati (1 occorrenza) includevano: Embolia polmonare (60), Trombosi (39), Trombosi venosa profonda (35), Tromboflebite superficiale (6), Trombosi venosa degli arti (4), Embolia, Microembolia, Tromboflebite e Trombosi venosa (3 ciascuno) Sindrome dell'alluce blu (2);</li> <li>• Latenza di insorgenza dell'evento rilevante (n = 124): Range da &lt;24 ore a giorni 28, mediana 4 giorni;</li> <li>• Esito dell'evento rilevante: fatale (18), risolto/risolto (54), risolto con sequele (6), non risolto (49) e sconosciuto (42).</li> </ul> <p>Conclusione: Questa revisione cumulativa dei casi non solleva nuovi problemi di sicurezza. La sorveglianza continuerà.</p>
<p><b>Ictus</b> <i>Criteri di ricerca: HLT Emorragie del sistema nervoso centrale e incidenti cerebrovascolari</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Numero di casi: 275 (0,6% del dataset totale di PM), di cui confermati dal punto di vista medico 180 e non 95 medici;</li> <li>• Paese di incidenza: Regno Unito (81), Stati Uniti (66), Francia (32), Germania (21), Norvegia (14), Paesi Bassi e Spagna (11 ciascuno), Svezia (9),</li> </ul>

**Tabella Valutazione AESIs per**

<b>AESIs<sup>a</sup></b> <b>Categoria</b>	<b>BNT162b2</b> <b>Valutazione dei casi di post-marketing<sup>b</sup></b> <b>Numero totale di casi (N=42086)</b>
<i>(percorso primario) O HLT Trombosi venosa e sinusale cerebrovascolare (percorso primario)</i>	<p>Israele (6), Italia (5), Belgio (3), Danimarca, Finlandia, Polonia e Svizzera (2 ciascuno); i restanti 8 casi provenivano da 8 paesi diversi;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sesso dei soggetti (n= 273): femminile (182), maschile (91);</li> <li>• Gruppo di età dei soggetti (n=265): Adulto (59), Anziano (205), Bambino<sup>m</sup> (1);</li> <li>• Numero di eventi rilevanti: tutti 300, gravi;</li> <li>• I PTs più frequentemente riportati (1 occorrenza) includevano: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ PTs indicativi di ictus ischemico: Incidente cerebrovascolare (160), ictus ischemico (41), infarto cerebrale (15), ischemia cerebrale, trombosi cerebrale, trombosi del seno venoso cerebrale, infarto cerebrale ischemico e infarto lacunare (3 ciascuno);</li> <li>○ PTs indicativi di ictus emorragico: Emorragia cerebrale (26), ictus emorragico (11), emorragia intracranica e subaracnoidea (5 ciascuno), ematoma cerebrale (4), emorragia dei gangli basali e emorragia cerebellare (2 ciascuno);</li> </ul> </li> <li>• Latenza di insorgenza dell'evento rilevante (n = 241): Range da &lt;24 ore a giorni 41, mediana 2 giorni;</li> <li>• Esito dell'evento rilevante: fatale e risolto/risolto (61 ciascuno), risolto con sequele (10), non risolto (85) e sconosciuto (83).</li> </ul> <p>Conclusione: Questa revisione cumulativa dei casi non solleva nuovi problemi di sicurezza. La sorveglianza continuerà.</p>
<b>Eventi vasculitici</b> <i>Criteri di ricerca: Vasculitidi HLT</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Numero di casi: 32 casi (0,08% del dataset totale di PM), di cui 26 confermati dal punto di vista medico e non 6 medico;</li> <li>• Paese di incidenza: Regno Unito (13), Francia (4), Portogallo, Stati Uniti e Spagna (3 ciascuno), Cipro, Germania, Ungheria, Italia e Slovacchia e Costa Rica (1 ciascuno);</li> <li>• Sesso dei soggetti: femminile (26), maschile (6);</li> <li>• Gruppo di età dei soggetti (n=31): Adulto (15), Anziano (16);</li> <li>• Numero di eventi rilevanti: di 34, cui gravi 25, non 9 gravi;</li> <li>• Segnalati PT rilevanti: Vasculite (14), vasculite cutanea e rash vasculitico (4 ciascuno), (3), arterite a cellule giganti e ischemia periferica (3 ciascuno), sindrome di Behcet e vasculite da ipersensibilità (2 ciascuno) porpora palpabile e arterite di Takayasu (1 ciascuno);</li> <li>• Latenza di insorgenza dell'evento rilevante (n = 25): Range da 24 ore a 19 giorni, mediana 3 giorni;</li> <li>• Esito dell'evento rilevante: fatale (1), risolto/risolto (13), non risolto (12) e sconosciuto (8).</li> </ul> <p>Conclusione: Questa revisione cumulativa dei casi non solleva nuovi problemi di sicurezza. La sorveglianza continuerà.</p>

09  
01  
77  
e1  
96  
ea  
18  
00  
VA  
pp  
ro  
va  
to\  
A  
pp  
ro  
va  
to  
il:  
30  
-  
A  
pr  
-  
20  
21  
09  
:2  
6  
(G  
M  
T)



**Tabella Valutazione AESIs per**

AESIs <sup>a</sup> Categoria	BNT162b2 Valutazione dei casi di post-marketing <sup>b</sup> Numero totale di casi (N=42086)
---------------------------------	--

- a. Per la lista completa delle AESI, si prega di fare riferimento all'Appendice 5;
- b. Si prega di notare che questo corrisponde a prove provenienti da fonti di dati di approvazione dell'autorizzazione all'immissione in commercio post-EUA/condizionata;
- c. I soggetti con età compresa tra e 18anni;64
- d. Soggetti con età pari o superiore agli anni;65
- e. I soggetti con età compresa tra e 2anni;11
- f. I soggetti con età compresa tra e 12meno di anni;18
- g. Sono stati riportati più episodi dello stesso evento di PT con un esito clinico diverso in alcuni casi, quindi la somma degli esiti degli eventi supera il numero totale di eventi di PT;
- h. I soggetti con età compresa tra (128 giorni) e mesi;23
- i. Ventiquattro casi aggiuntivi sono stati esclusi dall'analisi in quanto non erano casi di paralisi del nervo facciale periferico perché descrivevano altri disturbi (ictus, emorragia cerebrale o attacco ischemico transitorio); un caso1 è stato escluso dall'analisi perché non valido a causa di un segnalatore non identificabile;
- j. Questo rapporto di caso britannico ricevuto dal MHRA del Regno Unito ha descritto un soggetto di 1 anno che ha ricevuto il vaccino e ha avuto un dolore all'orecchio postauricolare sinistro che è progredito in paralisi di Bell sul lato sinistro 1 giorno dopo la vaccinazione che non si era risolto al momento del rapporto;
- k. Se un caso includeva sia la paresi del PT Faciale che la paralisi del PT Faciale, solo la paralisi del PT Faciale è stata considerata nelle descrizioni degli eventi in quanto è più importante dal punto di vista clinico;
- l. Episodi multipli dello stesso evento di PT sono stati riportati con un esito clinico diverso in alcuni casi, quindi la somma degli esiti degli eventi supera il numero totale di eventi di PT
- m. Questo case report britannico ricevuto dall'MHRA del Regno Unito descrive un soggetto di 7 anni che ha ricevuto il vaccino e ha avuto un ictus (esito sconosciuto); non è possibile un follow-up per un chiarimento.
- n. Questo PT non incluso nella lista AESIs/TME è stato incluso nella revisione come rilevante per i criteri del protocollo ACCESS;

09  
01  
77  
e1  
96  
ea  
18  
00  
VA  
pp  
ro  
va  
to\  
A  
pp  
ro  
va  
to  
il:  
30  
-  
A  
pr  
-  
20  
21  
09  
:2  
6  
(G  
M  
T)

### 3.1.4. Errore di medicazione

I casi potenzialmente indicativi di errori<sup>1</sup> di medicazione che si sono verificati cumulativamente sono riassunti di seguito.

- Numero di casi di errori di medicazione rilevanti: 2056<sup>2</sup> (4,9%) di cui 1569 (3,7%) sono confermati dal punto di vista medico.
- Numero di eventi rilevanti: 2792
- Principali paesi<sup>10</sup> di incidenza:
  - Stati Uniti (1201), Francia (171), Regno Unito (138), Germania (88), Repubblica Ceca (87), Svezia (49), Israele (45), Italia (42), Canada (35), Romania (33), Finlandia (21), Portogallo (20), Norvegia (14), Porto Rico (13), Polonia (12), Austria e Spagna (10 ciascuno).

Risultati dei casi di errore di medicazione:

- Fatale (7)<sup>3</sup>,
- Recuperati/recuperati (354, di cui 4gravi),
- Recuperato con sequele (8, di cui gravi3)

---

<sup>1</sup> MedDRA (versione 23.1) Termini di livello superiore: Esposizioni accidentali al prodotto; Errori e problemi di somministrazione del prodotto; Errori e problemi di confusione del prodotto; Errori e problemi di erogazione del prodotto; Problemi di etichetta del prodotto; Errori e problemi di monitoraggio del prodotto; Errori e problemi di preparazione del prodotto; Errori e problemi di selezione del prodotto; Errori di conservazione del prodotto e problemi nel sistema di utilizzo del prodotto; Errori di trascrizione del prodotto e problemi di comunicazione, OR Termini preferiti: Avvelenamento accidentale; Circostanza o informazione che può portare a un errore nell'uso del dispositivo; Circostanza o informazione che può portare a un errore di medicazione; Dispositivo controindicato usato; Errore di prescrizione; Errore nell'uso del dispositivo; Errore di calcolo della dose; Errore di titolazione del farmaco; Dispositivo scaduto usato; Esposizione per contatto diretto; Esposizione per contatto con gli occhi; Esposizione per contatto con le mucose; Esposizione per contatto con la pelle; Mancata chiusura del prodotto a prova di bambino; Tecnica asettica inadeguata nell'uso del prodotto; Smaltimento errato del prodotto; Errore di medicazione intercettato; Errore di prescrizione del prodotto intercettato; Errore di medicazione; Uso multiplo del prodotto monouso; Problema di pubblicità del prodotto; Problema di distribuzione del prodotto; Errore di prescrizione del prodotto; Errore di sostituzione del prodotto; Problema di escursione termica del prodotto; Uso del prodotto in ambiente terapeutico non approvato; Sottodosaggio di radiazioni; Sottodosaggio; Rimozione involontaria del dispositivo medico; Uso involontario per indicazione non approvata Errore di vaccinazione; Dispositivo errato utilizzato; Forma di dosaggio errata; Formulazione di dosaggio errata; Dose errata; Farmaco errato; Paziente errato; Prodotto errato procurato; Prodotto errato conservato; Velocità errata; Via errata; Programma errato; Forza errata; Tecnica errata nel processo di utilizzo del dispositivo; Tecnica errata nel processo di utilizzo del prodotto.

<sup>2</sup> Trentacinque (35) casi sono stati esclusi dall'analisi perché descrivendo errori di medicazione che si verificano in un numero imprecisato di individui o descrivendo errori di medicazione che si verificano con co sospetti sono stati determinati per essere non contributivi.

BNT162b2

5.3.6 Analisi cumulativa delle segnalazioni di eventi avversi post-

---

autorizzazioni di errori di medicazione riportati in questi casi sono stati valutati come eventi non gravi con un esito sconosciuto; sulla base delle informazioni disponibili, comprese le cause di morte, la relazione tra l'errore di medicazione e la morte è debole.

- Non recuperati (189, di cui 84gravi),
- Sconosciuto (1498, di cui 33gravi).

1371 casi hanno riportato solo MEs senza alcun evento avverso clinico associato. I PT più frequentemente riportati ( $\geq 12$  occorrenze) sono stati: Prodotto di scarsa qualità somministrato (539), Problema di escursione termica del prodotto (253), Programma inappropriato di somministrazione del prodotto (225), Errore di preparazione del prodotto (206), Sottodosaggio (202), Circostanza o informazione in grado di portare a un errore farmacologico (120), Problema di preparazione del prodotto (119), Tecnica errata nel processo di utilizzo del prodotto (76), Via errata di somministrazione del prodotto (66), Sovradosaggio accidentale (33), Prodotto somministrato in un sito inappropriato (27), Dose errata somministrata ed esposizione accidentale al prodotto (25 ciascuno), Esposizione per contatto con la pelle (22), Prodotto sbagliato somministrato (17), Corso di vaccinazione incompleto ed errore di somministrazione del prodotto (14 ciascuno) Prodotto somministrato a paziente di età inappropriata (12).

In 685 casi, ci sono stati AE co-riportati. Gli AE più frequentemente associati ( $> 40$  occorrenze) sono stati: Mal di testa (187), piressia (161), affaticamento (135), brividi (127), dolore (107),

Dolore al sito di vaccinazione (100), Nausea (89), Mialgia (88), Dolore all'estremità (85) Artralgia

(68), uso off label (57), vertigini (52), linfadenopatia (47), astenia (46) e malessere (41). Questi casi sono riassunti nella tabella 8.

**Tabella 8.ME PT per gravità con o senza coassociazione del danno (fino al 28febbraio 2021)**

ME PTs	Grave		Non grave	
	Con il danno	Senza danni	Con il danno	Senza danni
Esposizione accidentale al prodotto	0	0	0	5
Overdose accidentale	4	1	9	6
Dose di richiamo mancata	0	0	0	1
Circostanze o informazioni in grado di portare a un errore di medicazione	0	0	5	11
Prodotto controindicato somministrato	1	0	0	2
Prodotto scaduto amministrato	0	0	0	2
Esposizione per contatto con la pelle	0	0	0	5
Programma inappropriato di somministrazione del prodotto	0	2	8	264

CONFIDENZIAL

E

BNT162b2

5.3.6 Analisi cumulativa delle segnalazioni di eventi avversi post-

Dosaggio amministrato	1	1	0	0
-----------------------	---	---	---	---

**Tabella 8.ME PT per gravità con o senza coassociazione del danno (fino al 28 febbraio 2021)**

ME PTs	Grave		Non grave	
	Con il danno	Senza danni	Con il danno	Senza danni
Via di somministrazione errata del prodotto	2	6	16	127
Mancanza di rotazione dei siti di vaccinazione	1	0	0	0
Errore di medicazione	0	0	0	1
Prodotto di scarsa qualità somministrato	1	0	0	34
Prodotto somministrato in un sito inappropriato	2	1	13	29
Prodotto somministrato a pazienti di età inadeguata	0	4	0	40
Errore di amministrazione del prodotto	1	0	0	3
Problema di omissione della dose del prodotto	0	1	0	3
Errore di preparazione del prodotto	1	0	4	11
Problema di preparazione del prodotto	1	1	0	14

Complessivamente, c'erano 68 casi con AEs co-riferiti che riportavano danni e 599 casi con AEs co-riferiti senza danni. Inoltre, gli errori di medicazione intercettati sono stati segnalati in 1 caso (PTs Malaise, esito clinico non noto) e gli errori potenziali di medicazione sono stati segnalati in casi 17.

#### 4. DISCUSSIONE

Pfizer esegue frequenti e rigorose analisi di rilevamento del segnale sui casi BNT162b2. I risultati di queste analisi di rilevamento del segnale sono coerenti con il profilo di sicurezza noto del vaccino.

Questa analisi cumulativa a supporto della Biologics License Application per BNT162b2, è un'analisi integrata dei dati di sicurezza post-autorizzazione, provenienti dall'esperienza statunitense ed estera, focalizzata sui rischi importanti identificati, sui rischi importanti potenziali e sulle aree di informazioni importanti mancanti identificate nel piano di farmacovigilanza, nonché sugli eventi avversi di particolare interesse e sugli errori di somministrazione del vaccino (associati o meno a un evento avverso). I dati non rivelano alcun nuovo problema di sicurezza o rischio che richieda modifiche all'etichetta e sostengono un profilo di rischio favorevole al beneficio del vaccino BNT162b2.

## 5. RIASSUNTO E CONCLUSIONE

La revisione dei dati disponibili per questa esperienza cumulativa di PM, conferma un beneficio favorevole: equilibrio di rischio per BNT162b2.

Pfizer continuerà le attività di farmacovigilanza di routine per conto di BioNTech secondo l'accordo di farmacovigilanza in vigore, al fine di garantire la sicurezza del paziente e informerà l'Agenzia se una valutazione dei dati di sicurezza produce nuove informazioni significative per BNT162b2.

09  
01  
77  
e1  
96  
ea  
18  
00  
VA  
pp  
ro  
va  
to\  
A  
pp  
ro  
va  
to  
il:  
30  
-  
A  
pr  
-  
20  
21  
09  
:2  
6  
(G  
M  
T)

**APPENDICE ELENCO1. DI EVENTI AVVERSI DI PARTICOLARE INTERESSE**

Sindrome da delezione 1p36;Aciduria 2-idrossiglutarica;5'nucleotidasi aumentata;Neurite acustica;Carenza acquisita di C1 inibitore;Epidermolisi bullosa acquisita;Afasia epilettica acquisita;Lupus eritematoso cutaneo acuto;Encefalomielite acuta disseminata;Encefalite acuta con crisi parziali refrattarie e ripetitive;Dermatosi neutrofila acuta febbrile;Mielite flaccida acuta;Leucoencefalite emorragica acuta;Edema emorragico acuto dell'infanzia;Lesione renale acuta;Retinopatia maculare esterna acuta;Neuropatia assonale motoria acuta;Neuropatia assonale motorio-sensoriale acuta;Infarto miocardico acuto;Sindrome da distress respiratorio acuto;Insufficienza respiratoria acuta;Morbo di Addison;Trombosi del sito di somministrazione;Vasculite del sito di somministrazione;Trombosi surrenale;Evento avverso successivo all'immunizzazione;Ageusia;Agranulocitosi;Embolia aerea;Alanina aminotransferasi anormale;Alanina aminotransferasi aumentata;Crisi alcolica;Micosi broncopolmonare allergica;Edema allergico;Epatite alloimmune;Alopecia areata;Malattia di Alpers;Proteinosi alveolare;Ammoniaca anormale;Ammoniaca aumentata;Infezione della cavità amniotica;Amgdalohippocampectomia;Artropatia amiloide;Amiloidosi;Amiloidosi senile;Reazione anafilattica;Shock anafilattico;Reazione anafilattica da trasfusione;Reazione anafilattoide;Shock anafilattoide;Sindrome anafilattoide della gravidanza;Angioedema;Neuropatia angiopatica;Spondilite anchilosante;Anosmia;Anticorpo del recettore dell'acetilcolina positivo;Anticorpo antiactina positivo;Anticorpo anti-aquaporina-4 positivo;Anticorpo anti gangli basali positivo;Anticorpo anti peptide citrullinato ciclico positivo;Anticorpo anti-epitelio positivo;Anticorpo anti-eritrociti positivo;Anticorpo anti-complessi esosomiali positivo;Anticorpo anti-GAD negativo;Anticorpo anti-GAD positivo;Anticorpo anti-ganglioside positivo;Anticorpo anti gliadina positivo;Anticorpo anti membrana basale glomerulare positivo;Anticorpo anti membrana basale glomerulare;Anticorpo anti glicil-tRNA sintetasi positivo;Anticorpo anti HLA positivo;Anticorpo anti-IA2 positivo;Anticorpo anti-insulina aumentato;Anticorpo anti-recettore dell'insulina aumentato;Anticorpo anti-recettore dell'insulina positivo;Anticorpo anti-interferone negativo;Anticorpo anti-interferone positivo;Anticorpo anti-cellule isolate positivo;Antimitocondriale positivo;Anticorpo anti-muscolo-chinasi specifico positivo;Anticorpi anti glicoproteina associata alla mielina positivi;Polineuropatia associata alla glicoproteina associata alla mielina;Anticorpo antimiocardico positivo;Anticorpo anti-neuronale positivo;Anticorpo citoplasmatico antineutrofilo aumentato;Anticorpo citoplasmatico antineutrofilo positivo;Anticorpo citoplasmatico antineutrofilo positivo alla vasculite;Anticorpo anti-NMDA positivo;Anticorpo antinucleare aumentato;Anticorpo antinucleare positivo;Anticorpi antifosfolipidi positivi;Sindrome antifosfolipidica;Anticorpo antiplastrine positivo;Anticorpo anti protrombina positivo;Anticorpo antiribosomal P positivo;Anticorpo anti-RNA polimerasi III positivo;Test anticorpale anti-saccharomyces cerevisiae positivo;Anticorpo anti-sperma positivo;Anticorpo anti-SRP positivo;Sindrome anti-sintetasi;Anticorpo anti-tiroide positivo;Anticorpo anti-transglutaminasi aumentato;Anticorpo anti-VGCC positivo;Anticorpo anti-VGKC positivo;Anticorpo anti-vimentina positivo;Profilassi antivirale;Trattamento antivirale;Anticorpo anti-trasportatore di zinco 8 positivo;Embolo aortico;Trombosi aortica;Aortite;Aplasia dei globuli rossi pura;Anemia aplastica;Trombosi del sito di applicazione;Vasculite del sito di applicazione;Aritmia;Occlusione del bypass arterioso;Trombosi del bypass arterioso;Trombosi arteriosa;Trombosi della fistola arteriovenosa;Stenosi del sito dell'innesto arteriovenoso;Trombosi dell'innesto arteriovenoso;Arterite;Arterite

CONFIDENZIAL

E

Pagina 1

FDA-CBER-2021-5683-0000083



coronarica;Artralgia;Artrite;Artrite enteropatica;Ascite;Trombosi asettica del seno cavernoso;Aspartato aminotransferasi anormale;Aspartato aminotransferasi aumentato;Carenza di trasportatore dell'aspartato-glutammato;AST to platelet ratio index increased;AST/ALT ratio abnormal;Asthma;Asymptomatic COVID-19;Ataxia;Atheroembolism;Atonic seizures;Atrial thrombosis;Atrophic thyroiditis;Atypical benign partial epilepsy;Atypical pneumonia;Aura;Autoantibody positive;Anemia autoimmune;Anemia aplastica autoimmune;Artrite autoimmune;Malattia vescicolare autoimmune;Colangite autoimmune;Colite autoimmune;Malattia demielinizzante autoimmune;Dermatite autoimmune;Disturbo autoimmune;Encefalopatia autoimmune;Disturbo endocrino autoimmune;Enteropatia autoimmune;Disturbo oculare autoimmune;Anemia emolitica autoimmune;Trombocitopenia autoimmune indotta da eparina;Epatite autoimmune;Iperlipidemia autoimmune;Ipotiroidismo autoimmune;Malattia autoimmune dell'orecchio interno;Malattia polmonare autoimmune;Sindrome linfoproliferativa autoimmune;Miocardite autoimmune;Miosite autoimmune;Nefrite autoimmune;Neuropatia autoimmune;Neutropenia autoimmune;Pancreatite autoimmune;Pancitopenia autoimmune;Pericardite autoimmune;Retinopatia autoimmune;Disturbo autoimmune della tiroide;Tiroidite autoimmune;Uveite autoimmune;Autoinfiammazione con enterocolite infantile;Malattia autoinfiammatoria;Automatismo epilettico;Squilibrio del sistema nervoso autonomo;Crisi autonoma;Spondiloartrite assiale;Trombosi della vena ascellare;Polineuropatia assonale e demielinizzante;Neuropatia assonale;Batterascite;Epilessia mioclonica baltica;Sensazione di banda;Malattia di Basedow;Trombosi dell'arteria basilare;Basofilopenia;Aplasia delle cellule B;Sindrome di Behcet;Neutropenia etnica benigna;Convulsioni neonatali familiari benigne;Pemfigo familiare benigno;Epilessia rolandica benigna;Beta-2 glicoproteina anticorpo positivo;Encefalite di Bickerstaff;Gittata biliare anormale;Gittata biliare diminuita;Ascite biliare;Bilirubina coniugata anormale;Bilirubina coniugata aumentata;Bilirubina urinaria presente;Biopsia epatica anormale;Carenza di biotinidasi;Corioretinopatia da birdshot;Fosfatasi alcalina nel sangue anormale;Fosfatasi alcalina nel sangue aumentata;Bilirubina nel sangue anormale;Bilirubina nel sangue aumentata;Bilirubina nel sangue non coniugata aumentata;Colinesterasi ematica anormale;Colinesterasi ematica diminuita;Pressione ematica diminuita;Pressione ematica diastolica diminuita;Pressione ematica sistolica diminuita;Sindrome del dito blu;Trombosi della vena brachiocefalica;Embolia del tronco cerebrale;Trombosi del tronco encefalico;Test della bromosolfina anormale;Edema bronchiale;Bronchite;Bronchite micoplasmatica;Bronchite virale;Aspergilloso broncopolmonare allergica;Broncospasmo;Sindrome di Budd- Chiari;Paralisi bulbare;Eruzione a farfalla;Nefropatia C1q;Parto cesareo;Embolia di calcio;Capillarite;Sindrome di Caplan;Amiloidosi cardiaca;Arresto cardiaco;Insufficienza cardiaca;Insufficienza cardiaca acuta;Sarcoidosi cardiaca;Trombosi ventricolare cardiaca;Shock cardiogeno;Anticorpo cardioplipina positivo;Insufficienza cardiopolmonare;Arresto cardio-respiratorio;Distress cardio-respiratorio;Insufficienza cardiovascolare;Embolo arterioso carotideo;Trombosi carotideica;Cataplessia;Trombosi sito catetere;Vasculite sito catetere;Trombosi del seno cavernoso;Disturbo da carenza di CDKL5;Sindrome CEC;Embolia del cemento;Lupus del sistema nervoso centrale;Vasculite del sistema nervoso centrale;Trombosi dell'arteria cerebellare;Embolia cerebellare;Angiopatia amiloide cerebrale;Arterite cerebrale;Embolia dell'arteria cerebrale;Trombosi dell'arteria cerebrale;Embolia gassosa cerebrale;Microembolia cerebrale;Infarto settico cerebrale;Trombosi cerebrale;Trombosi del seno venoso cerebrale;Trombosi venosa cerebrale;Trombosi cerebrospinale

CONFIDENZIAL

E

Pagina 2

FDA-CBER-2021-5683-0000084

tamponamento; incidente cerebrovascolare; cambiamento nella presentazione delle crisi; disagio toracico; punteggio Child-Pugh-Turcotte anormale; punteggio Child-Pugh-Turcotte aumentato; geloni; soffocamento; sensazione di soffocamento; colangite sclerosante; glomerulonefrite cronica autoimmune; Lupus eritematoso cutaneo cronico; Sindrome da fatica cronica; Gastrite cronica; Poliradiculoneuropatia demielinizzante infiammatoria cronica; Infiammazione linfocitica cronica con aumento perivascolare pontino responsivo agli steroidi; Osteomielite multifocale cronica ricorrente; Insufficienza respiratoria cronica; Orticaria cronica spontanea; Collasso circolatorio; Edema circolatorio; Gonfiore circolatorio; Sindrome clinicamente isolata; Convulsione clonica; Celiachia; Sindrome di Cogan; Agglutinine fredde positive; Anemia emolitica di tipo freddo; Colite; Colite erosiva; Colite erpetica; Colite microscopica; Colite ulcerativa; Disturbo del collagene; Malattia collagene-vascolare; Fattore complemento anormale; Fattore di complemento C1 diminuito; Fattore di complemento C2 diminuito; Fattore di complemento C3 diminuito; Fattore di complemento C4 diminuito; Fattore di complemento diminuito; Tomogramma computerizzato del fegato anormale; Sclerosi concentrica; Anomalia congenita; Sindrome perisilviana bilaterale congenita; Infezione congenita da herpes simplex; Sindrome miastenica congenita; Infezione congenita da varicella; Epatopatia congestizia; Convulsione nell'infanzia; Convulsioni locali; Soglia convulsiva abbassata; Anemia emolitica positiva al test di Coombs; Malattia coronarica; Embolia coronarica; Trombosi coronarica; Trombosi da bypass coronarico; Infezione da Coronavirus; Test del Coronavirus; Test del Coronavirus negativo; Test del Coronavirus positivo; Corpus callosotomia; Tosse; Tosse variante asma; COVID-19; Immunizzazione COVID-19; Polmonite COVID-19; Profilassi COVID-19; Trattamento COVID-19; Disturbo del nervo cranico; Paralisi multiple del nervo cranico; Sindrome CREST; Malattia di Crohn; Criofibrinogenemia; Crioglobulinemia; Banda oligoclonale presente nel CSF; Sindrome CSWS; Amiloidosi cutanea; Lupus eritematoso cutaneo; Sarcoidosi cutanea; Vasculite cutanea; Cianosi; Neutropenia ciclica; Cistite interstiziale; Sindrome da rilascio di citochine; Tempesta di citochine; Sindrome infiammatoria acuta associata agli inibitori della sintesi delle purine de novo; Morte neonatale; Trombosi venosa profonda; Trombosi venosa profonda postoperatoria; Deficit di secrezione biliare; Déjà vu; Polineuropatia demielinizzante; Demielinizzazione; Dermatite; Dermatite bollosa; Dermatite erpetiforme; Dermatomiolite; Embolizzazione del dispositivo; Trombosi legata al dispositivo; Diabete mellito; Chetoacidosi diabetica; Mastopatia diabetica; Amiloidosi da dialisi; Reazione di membrana da dialisi; Ipotensione diastolica; Vasculite diffusa; Cicatrice digitale pitting; Coagulazione intravascolare disseminata; Coagulazione intravascolare disseminata nel neonato; Herpes simplex neonatale disseminato; Varicella disseminata; Infezione virale varicella zoster vaccino disseminata; Infezione virale varicella zoster disseminata; Anticorpo DNA positivo; Sindrome della doppia corteccia; Anticorpo DNA a doppio filamento positivo; Stato di sogno; Sindrome di Dressler; Attacchi di goccia; Convulsioni da astinenza da farmaci; Dispnea; Encefalopatia epilettica infantile precoce con soppressione del burst; Eclampsia; Eczema herpeticum; Embolia cutis medicamentosa; Infarto cerebellare embolico; Infarto cerebrale embolico; Polmonite embolica; ictus embolico; Embolia; Embolia arteriosa; Embolia venosa; Encefalite; Encefalite allergica; Encefalite autoimmune; Encefalite cerebrale; Encefalite emorragica; Encefalite periaxialis diffusa; Encefalite post immunizzazione; Encefalomielite; Encefalopatia; Disturbo endocrino; Oftalmopatia endocrina; Intubazione endotracheale; Enterite; Enterite leucopenica; Enterobacter pneumonia; Enterocolite; Spondilite enteropatica; Eosinopenia; Eosinofilia

CONFIDENZIAL

E

Pagina 3

FDA-CBER-2021-5683-0000085

fasciitis;Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis;Eosinophilic oesophagitis;Epidermolysis;Epilepsy;Epilepsy surgery;Epilepsy with myoclonic-atonic seizures;Epileptic aura;Epileptic psychosis;Erythema;Erythema induratum;Eritema multiforme;Eritema nodosum;Sindrome di Evans;Esantema subitum;Punteggio della scala di stato di disabilità estesa diminuito;Punteggio della scala di stato di disabilità estesa aumentato;Esposizione a malattia trasmissibile;Esposizione alla SARS-CoV-2;Edema oculare;Prurito oculare;Gonfiore oculare;Edema palpebrale;Edema facciale;Paralisi facciale;Paresi facciale;Crisi distonica faciobrachiale;Embolia grassa;Convulsione febbrile;Sindrome epilettica febbrile da infezione;Neutropenia febbrile;Sindrome di Felty;Embolia dell'arteria femorale;Glomerulonefrite fibrillare;Fibromialgia;Vampate di calore;Schiuma alla bocca;Resezione corticale focale;Attacchi discognitivi focali;Sindrome da stress fetale;Trombosi placentare fetale;Foetor hepaticus;Embolia da corpo estraneo;Epilessia del lobo frontale;Diabete mellito di tipo 1 fulminante;Test di eliminazione del galattosio anormale;Test di eliminazione del galattosio diminuito;Gamma-glutamyltransferasi anormale;Gamma-glutamyltransferasi aumentata;Gastrite erpetica;Amiloidosi gastrointestinale;Crisi gelastica;Crisi non motoria ad insorgenza generalizzata;Crisi tonico-clonica generalizzata;Herpes genitale;Herpes simplex genitale;Herpes zoster genitale;Arterite a cellule giganti;Glomerulonefrite;Glomerulonefrite membranoproliferativa;Glomerulonefrite membranosa;Glomerulonefrite rapidamente progressiva;Paralisi del nervo glossofaringeo;Sindrome da carenza del trasportatore di glucosio di tipo 1;Glutammato deidrogenasi aumentato;Acido glicocolico aumentato;Gangliosidosi GM2;Sindrome di Goodpasture;Trombosi dell'innesto;Granulocitopenia;Granulocitopenia neonatale;Granulomatosi con poliangiote;Dermatite granulomatosa;Eterotopia della materia grigia;Guanasi aumentata;Sindrome di Guillain-Barre;Anemia emolitica;Linfoistiocitosi emofagocitica;Emorragia;Ascite emorragica;Disordine emorragico;Polmonite emorragica;Sindrome emorragica da varicella;Vasculite emorragica;Infezione polmonare da Hantavirus;Encefalopatia di Hashimoto;Hashitoxicosis;Emimegalencefalia;Porpora di Henoch-Schonlein;Nefrite da porpora di Henoch-Schonlein;Epaplastina anormale;Epaplastina diminuita;Trombocitopenia indotta da eparina;Amiloidosi epatica;Embolia dell'arteria epatica;Flusso dell'arteria epatica diminuito;Trombosi dell'arteria epatica;Enzima epatico anormale;Enzima epatico diminuito;Enzima epatico aumentato;Marcatore della fibrosi epatica anormale;Marcatore della fibrosi epatica aumentato;Funzione epatica anormale;Idrotorace epatico;Ipertrofia epatica;Ipoperfusione epatica;Infiltrazione linfocitaria epatica;Massa epatica;Dolore epatico;Sequestro epatico;Resistenza vascolare epatica aumentata;Trombosi vascolare epatica;Embolia venosa epatica;Trombosi venosa epatica;Gradiente di pressione venosa epatica anormale;Gradiente di pressione venosa epatica aumentato;Epatite;Scansione epatobiliare anormale;Epatomegalia;Epatosplenomegalia;Angioedema ereditario con deficit di inibitore della C1 esterasi;Herpes dermatitis;Herpes gestationis;Herpes oesophagitis;Herpes ophthalmic;Herpes pharyngitis;Herpes sepsis;Herpes simplex;Herpes simplex cervicitis;Herpes simplex colitis;Herpes simplex encephalitis;Herpes simplex gastrite;Herpes simplex epatite;Herpes simplex meningite;Herpes simplex meningoencefalite;Herpes simplex meningomielite;Herpes simplex retinopatia necrotizzante;Herpes simplex esofagite;Herpes simplex otite esterna;Herpes simplex faringite;Herpes simplex polmonite;Herpes simplex riattivazione;Herpes simplex sepsi;Herpes simplex viremia;Herpes simplex virus congiuntivite neonatale;Herpes simplex viscerale;Herpes virus

infezione;Herpes zoster;Herpes zoster cutaneo disseminato;Infezione da herpes zoster  
 neurologico;Meningite da herpes zoster;Meningoencefalite da herpes  
 zoster;Meningomielite da herpes zoster;Meningoradiculite da herpes zoster;Retinopatia  
 necrotizzante da herpes zoster;Herpes zoster ottico;Faringite da herpes  
 zoster;Riattivazione dell'herpes zoster;Radicolopatia erpetica;Anticorpo istone  
 positivo;Sindrome di Hoigne;Encefalite da herpesvirus umano 6;Infezione da herpesvirus  
 umano 6;Infezione da herpesvirus umano 6  
 riattivazione;Infezione da herpesvirus umano 7;Infezione da herpesvirus umano  
 8;Iperammoniemia;Iperbilirubinemia;Ipercholia;Ipergammaglobulinemia benigna  
 monoclonale;Attacco iperglicemico;Ipersensibilità;Vasculite da  
 ipersensibilità;Ipertiroidismo;Ipertransaminemia;Iperventilazione;Ipoalbuminemia;Crisi  
 ipocalcemiche;Ipoalbuminemia;Paralisi del nervo ipoglossale;Paresi del nervo  
 ipoglossale;Crisi ipoglicemiche;Crisi iponatraemiche;Ipotensione;Crisi ipotensiva;Sindrome del  
 martello ipotenarico;Ipotiroidismo;Ipossia;Linfocitopenia CD4 idiopatica;Epilessia  
 generalizzata idiopatica;Polmonite interstiziale idiopatica;Neutropenia idiopatica;Fibrosi  
 polmonare idiopatica;Nefropatia IgA;Nefropatia IgM;Paralisi del III° nervo;Paresi del III°  
 nervo;Embolia dell'arteria iliaca;Trombocitopenia immunitaria;Reazione avversa  
 immunomediata;Colangite immunomediata;Colestasi immunomediata;Citopenia  
 immunomediata;Encefalite immunomediata;Encefalopatia immunomediata;Endocrinopatia  
 immunomediata;Enterocolite immunomediata;Gastrite immunomediata;Disturbo epatico  
 immunomediato;Epatite immunomediata;Ipertiroidismo immunomediato;Ipotiroidismo  
 immunomediato;Miocardite immunomediata;Miosite immunomediata;Nefrite  
 immunomediata;Neuropatia immunomediata;Pancreatite immunomediata;Polmonite  
 immunomediata;Disturbo renale immunomediato;Tiroidite immunomediata;Uveite  
 immunomediata;Malattia legata all'immunoglobulina G4;Immunoglobuline  
 anormali;Trombosi del sito di impianto;Miosite da corpo inclusivo;Agranulocitosi genetica  
 infantile;Spasmi infantili;Vasculite infetta;Trombosi infettiva;Infiammazione;Malattia  
 infiammatoria intestinale;Trombosi del sito di infusione;Vasculite del sito di  
 infusione;Trombosi del sito di iniezione;Orticaria del sito di iniezione;Vasculite del sito di  
 iniezione;Trombosi del sito di instillazione;Sindrome autoimmune da insulina;Dermatite  
 granulomatosa interstiziale;Malattia polmonare interstiziale;Massa intracardiaca;Trombo  
 intracardiaco;Pressione intracranica aumentata;Trombosi intrapericardica;Anticorpo del  
 fattore intrinseco anomalo;Anticorpo del fattore intrinseco positivo;Sindrome  
 IPEX;Respirazione irregolare;Sindrome IRVAN;Paralisi del IV nervo;Paresi del IV  
 nervo;Test JC polyomavirus positivo;Test JC virus CSF positivo;Sindrome di  
 Jeavons;Embolia della vena giugulare;Trombosi della vena giugulare;Artrite idiopatica  
 giovanile;Epilessia mioclonica giovanile;Polimiosite giovanile;Artrite psoriasica  
 giovanile;Spondiloartrite giovanile;Sindrome da citochine infiammatorie del sarcoma di  
 Kaposi;Malattia di Kawasaki;Anello di Kayser-Fleischer;Cheratoderma blenorragico;Diabete  
 mellito soggetto a chetosi;Sindrome di Kounis;Epilessia mioclonica di Lafora;Escrescenze di  
 Lambl;Dispnea laringea;Edema laringeo;Artrite reumatoide laringea;Laringospasmo;Edema  
 laringotracheale;Diabete autoimmune latente negli adulti;Cellule LE presenti;Sindrome di  
 Lemierre;Sindrome di Lennox-Gastaut;Leucina aminopeptidasi  
 aumentata;Leucoencefalomielite;Leucoencefalopatia;Leucopenia;Leucopenia  
 neonatale;Sindrome di Lewis-Sumner;Segno di Lhermitte;Lichen planopilaris;Lichen  
 planus;Lichen sclerosus;Encefalite limbica;Malattia lineare IgA;Edema labiale;Gonfiore  
 labiale;Test di funzionalità epatica anormale;Test di funzionalità epatica diminuito;Test di  
 funzionalità epatica aumentato;Indurazione del fegato;Lesione epatica;Concentrazione di

CONFIDENZIAL

E





aumento; opacità del fegato; fegato palpabile; sarcoidosi del fegato; scansione del fegato anormale; fegato tenero; bambino di basso peso alla nascita; infezione da herpes del tratto respiratorio inferiore; infezione del tratto respiratorio inferiore; infezione virale del tratto respiratorio inferiore; Ascenso polmonare; Cirrosi epatica lupoide; Cistite da lupus; Encefalite da lupus; Endocardite da lupus; Enterite da lupus; Epatite da lupus; Miocardite da lupus; Miosite da lupus; Nefrite da lupus; Pancreatite da lupus; Pleurite da lupus; Polmonite da lupus; Vasculite da lupus; Sindrome lupus-simile; Ipofisite linfocitica; Linfocitopenia neonatale; Linfopenia; Sindrome MAGIC; Risonanza magnetica del fegato anormale; Risonanza magnetica misurazione della frazione grassa della densità protonica; Segno di Mahler; Problema di test analitici di laboratorio di produzione; Problema di materiali di produzione; Problema di produzione di produzione; Sclerosi multipla variante di Marburg; Malattia di Marchiafava-Bignami; Sindrome di Marine Lenhart; Enterocolite mastocitaria; Esposizione materna durante la gravidanza; Trombosi del sito del dispositivo medico; Vasculite del sito del dispositivo medico; Sindrome MELAS; Meningite; Meningite asettica; Meningite herpes; Meningoencefalite herpes simplex neonatale; Meningoencefalite erpetica; Meningomielite herpes; MERS-CoV test; MERS-CoV test negativo; MERS-CoV test positivo; Glomerulonefrite mesangioproliferativa; Embolia dell'arteria mesenterica; Trombosi dell'arteria mesenterica; Trombosi della vena mesenterica; Infezione da metapneumovirus; Malattia di Crohn cutanea metastatica; Embolia polmonare metastatica; Microangiopatia; Microembolismo; Poliangoite microscopica; Sindrome respiratoria del Medio Oriente; Crisi emicranica; Polmonite biliare; Sindrome di Miller Fisher; Aumento dell'aminotransferasi mitocondriale; Malattia mista del tessuto connettivo; Modello per il punteggio della malattia epatica in fase terminale anormale; Modello per il punteggio della malattia epatica in fase terminale aumentato; Rapporto molare di aminoacidi a catena ramificata totale con tirosina; Carenza di cofattore di molibdeno; Monocitopenia; Mononeurite; Mononeuropatia multipla; Morfea; Sindrome di Morvan; Gonfiore della bocca; Malattia di Moyamoya; Neuropatia motoria multifocale; Sindrome da disfunzione di organi multipli; Sclerosi multipla; Ricaduta di sclerosi multipla; Profilassi della ricaduta della sclerosi multipla; Transezione multipla subpiale; Sindrome infiammatoria multisistemica nei bambini; Sarcoidosi muscolare; Miastenia gravis; Crisi di miastenia gravis; Miastenia gravis neonatale; Sindrome miastenica; Mielite; Mielite trasversa; Infarto miocardico; Miocardite; Miocardite post infezione; Epilessia mioclonica; Epilessia mioclonica e fibre rosse stracciate; Miochimia; Miosite; Narcolessia; Herpes nasale; Ostruzione nasale; Retinopatia erpetica necrotizzante; Malattia di Crohn neonatale; Crisi epilettica neonatale; Lupus eritematoso neonatale; Herpes simplex mucocutaneo neonatale; Polmonite neonatale; Crisi neonatale; Nefrite; Fibrosi sistemica nefrogenica; Amiotrofia nevralgica; Neurite; Neurite cranica; Neuromielite optica pseudo recidiva; Neuromielite optica disturbo dello spettro; Neuromiotonia; Neuropatia neuronale; Neuropatia periferica; Neuropatia, atassia, sindrome da retinite pigmentosa; Lupus neuropsichiatrico; Neurosarcoidosi; Neutropenia; Neutropenia neonatale; Colite neutropenica; Infezione neutropenica; Sepsi neutropenica; Eruzione nodulare; Vasculite nodulare; Mielite non infettiva; Encefalite non infettiva; Encefalomielite non infettiva; Ooforite non infettiva; Embolia polmonare ostetrica; Esposizione professionale a malattie trasmissibili; Esposizione professionale alla SARS-CoV-2; Iperemia oculare; Miastenia oculare; Pemfigoide oculare; Sarcoidosi oculare; Vasculite oculare; Paralisi oculo-facciale; Edema; Edema blister; Edema dovuto a malattia epatica; Edema bocca; Acalasia esofagea; Trombosi dell'arteria oftalmica; Herpes simplex oftalmico; Herpes zoster

CONFIDENZIAL

E

09  
 01  
 77  
 e1  
 96  
 ea  
 18  
 00  
 VA  
 pp  
 ro  
 va  
 to\  
 A  
 pp  
 ro  
 va  
 to  
 il:  
 30  
 -  
 A  
 pr  
 -  
 20  
 21  
 09  
 :2  
 6  
 (G  
 M  
 T)



neuropatia;Perineurite ottica;Herpes orale;Lichen planus orale;Edema orofaringeo;Spasmo orofaringeo;Gonfiore orofaringeo;Sindrome da demielinizzazione osmotica;Trombosi della vena ovarica;Sindrome da sovrapposizione;Disturbi neuropsichiatrici autoimmuni pediatrici associati all'infezione streptococcica;Sindrome di Paget-Schroetter;Reumatismo palindromico;Dermatite granulomatosa neutrofila palisata;Cheratoderma palmo-plantare;Porpora palpabile;Pancreatite;Panencefalite;Papilloflebite;Polmonite paracancerosa;Embolia paradossale;Laringotracheobronchite virale parainfluenzale;Dermatomiosite paraneoplastica;Pemfigo paraneoplastico;Trombosi paraneoplastica;Paresis nervo cranico;Anticorpo cellulare parietale positivo;Emoglobinuria parossistica notturna;Attacchi parziali;Attacchi parziali con generalizzazione secondaria;Isolamento del paziente;Trombosi venosa pelvica;Pemfigoide;Pemfigo;Trombosi della vena del pene;Pericardite;Pericardite lupus;Disagio periepatico;Edema periorbitale;Gonfiore periorbitale;Trombosi arteriosa periferica;Embolia periferica;Ischemia periferica;Estensione del trombo venoso periferico;Edema periportale;Proteina del liquido peritoneale anormale;Proteina del liquido peritoneale diminuita;Proteina del liquido peritoneale aumentata;Peritonite lupus;Anemia perniziosa;Epilessia petit mal;Edema faringeo;Gonfiore faringeo;Pityriasis lichenoides et varioliformis acuta;Placenta praevia;Fibroelastosi pleuroparenchimale;Pneumobilia;Polmonite;Polmonite adenovirale;Polmonite citomegalovirale;Polmonite herpes virale;Polmonite influenzale;Polmonite morbillo;Polmonite micoplasmatica;Polmonite necrotizzante;Polmonite parainfluenzale virale;Polmonite respiratoria sinciziale virale;Polmonite virale;Sindrome POEMS;Poliarterite nodosa;Poliartrite;Policondrite;Sindrome autoimmune polighiandolare tipo I;Sindrome autoimmune polighiandolare tipo II;Sindrome autoimmune polighiandolare tipo III;Disturbo poliglandolare;Polimicrogria;Polimialgia reumatica;Polimiosite;Polineuropatia;Polineuropatia idiopatica progressiva;Piemia portale;Embolia della vena porta;Flusso della vena porta diminuito;Pressione della vena porta aumentata;Trombosi della vena porta;Trombosi venosa portosplenomesenterica;Ipotensione post procedurale;Polmonite post procedurale;Embolia polmonare post procedurale;Epilessia post ictus;Crisi post ictus;Retinopatia post trombotica;Sindrome post trombotica;Sindrome da fatica post virale;Mal di testa postictale;Paralisi postictale;Psicosi postictale;Stato postictale;Distress respiratorio post operatorio;Insufficienza respiratoria post operatoria;Trombosi post operatoria;Trombosi post partum;Trombosi venosa post-partum;Sindrome post-pericardiotomia;Epilessia post-traumatica;Sindrome da tachicardia ortostatica posturale;Trombosi dell'arteria cerebrale;Pre-eclampsia;Stato preictale;Travaglio prematuro;Menopausa prematura;Amiloidosi primaria;Colangite biliare primaria;Sclerosi multipla progressiva primaria;Shock procedurale;Proctite erpetica;Proctite ulcerativa;Problema di disponibilità del prodotto;Problema di distribuzione del prodotto;Problema di fornitura del prodotto;Emiatrofia facciale progressiva;Leucoencefalopatia multifocale progressiva;Sclerosi multipla progressiva;Sclerosi multipla recidivante progressiva;Trombosi della valvola cardiaca protesica;Prurito;Prurito allergico;Pseudovasculite;Psoriasi;Artropatia psoriasica;Amiloidosi polmonare;Trombosi dell'arteria polmonare;Embolia polmonare;Fibrosi polmonare;Emorragia polmonare;Microemboli polmonari;Microembolia oleosa polmonare;Sindrome renale polmonare;Sarcoidosi polmonare;Sepsi polmonare;Trombosi polmonare;Microangiopatia trombotica tumorale polmonare;Vasculite polmonare;Malattia veno-occlusiva polmonare;Trombosi venosa polmonare;Pyoderma gangrenosum;Pyostomatitis vegetans;Pirexia;Quarantena;Leucopenia da

CONFIDENZIAL

E

Pagina 7

FDA-CBER-2021-5683-0000089





brachiale;Sindrome radiologicamente isolata;Rash;Rash eritematoso;Rash prurítico;Encefalite di Rasmussen;Fenomeno di Raynaud;Proliferazione endoteliale capillare reattiva;Sclerosi multipla recidivante;Sclerosi multipla recidivante-remittente;Amiloidosi renale;Arterite renale;Trombosi dell'arteria renale;Embolia renale;Insufficienza renale;Trombosi vascolare renale;Vasculite renale;Embolia venosa renale;Trombosi venosa renale;Arresto respiratorio;Disturbo respiratorio;Distress respiratorio;Insufficienza respiratoria;Paralisi respiratoria;Bronchiolite da virus respiratorio sinciziale;Bronchite da virus respiratorio sinciziale;Embolia dell'arteria retinica;Occlusione dell'arteria retinica;Trombosi dell'arteria retinica;Trombosi vascolare retinica;Vasculite retinica;Occlusione della vena retinica;Trombosi della vena retinica;Retinopatia;Flusso retrogrado della vena porta;Fibrosi retroperitoneale;Ostruzione reversibile delle vie aeree;Sindrome di Reynold;Malattia cerebrale reumatica;Disturbo reumatico;Artrite reumatoide;Fattore reumatoide aumentato;Fattore reumatoide positivo;Fattore reumatoide quantitativamente aumentato;Polmone reumatoide;Dermatosi neutrofila reumatoide;Nodulo reumatoide;Rimozione nodulo reumatoide;Sclerite reumatoide;Vasculite reumatoide;Movimento oculare saccadico;Sindrome di SAPHO;Sarcoidosi;Test SARS-CoV-1;Test SARS-CoV-1 negativo;Test SARS-CoV-1 positivo;Test anticorpi SARS-CoV-2;SARS-CoV-2 test negativo; SARS-CoV-2 test anticorpale positivo; SARS-CoV-2 carrier; SARS-CoV-2 sepsis; SARS-CoV-2 test; SARS-CoV-2 test falso negativo; SARS-CoV-2 test falso positivo; SARS-CoV-2 test negativo; SARS- CoV-2 test positivo;SARS-CoV-2 viremia;Sindrome di Satoyoshi;Schizencefalia;Sclerite;Sclerodattilia;Scleroderma;Ulcera digitale associata alla sclerodermia;Crisi renale sclerodermica;Reazione simile alla sclerodermia;Amiloidosi secondaria;Degenerazione cerebellare secondaria;Sclerosi multipla secondaria progressiva;Vasculite ialinizzante segmentata;Crisi epilettica;Crisi anossica;Cluster di crisi;Fenomeni simili alle crisi;Profilassi delle crisi;Sensazione di corpo estraneo;Embolia settica;Embolia polmonare settica;Sindrome respiratoria acuta grave;Epilessia mioclonica grave dell'infanzia;Shock;Sintomo di shock;Sindrome da restringimento polmonare;Trombosi da shunt;Tiroidite silente;Convulsioni parziali semplici;Sindrome di Sjogren;Gonfiore cutaneo;Artrite da LES;Anticorpo muscolare liscio positivo;Starnuti;Embolia dell'arteria spinale;Trombosi dell'arteria spinale;Trombosi dell'arteria splenica;Embolia splenica;Trombosi della vena splenica;Spondilite;Spondiloartropatia;Sindrome da trombocitopenia spontanea indotta da eparina;Stato epilettico;Sindrome di Stevens-Johnson;Sindrome della gamba rigida;Sindrome della persona rigida;Morbo di Still;Trombosi del sito dello stoma;Vasculite del sito dello stoma;Cardiomiopatia da stress;Stridore;Lupus eritematoso cutaneo subacuto;Endocardite subacuta;Polineuropatia demielinizzante infiammatoria subacuta;Embolia dell'arteria succlavia;Trombosi dell'arteria succlavia;Trombosi della vena succlavia;Morte improvvisa inspiegabile in epilessia;Trombosi del seno sagittale superiore;Sindrome di Susac;Sospetto COVID- 19;Gonfiore;Gonfiore del viso;Gonfiore della palpebra;Lingua gonfia;Oftalmia simpatica;Lupus eritematoso sistemico;Indice di attività della malattia del lupus eritematoso sistemico anormale;Indice di attività della malattia del lupus eritematoso sistemico diminuito;Indice di attività della malattia del lupus eritematoso sistemico aumentato;Rash del lupus eritematoso sistemico;Sclerodermia sistemica;Sclerosi sistemica polmonare;Tachicardia;Tachipnea;Arterite di Takayasu;Epilessia del lobo temporale;Ileite terminale;Autoimmunità testicolare;Tensione alla gola;Tromboangioite obliterante;Trombocitopenia;Porpora trombocitopenica;Tromboflebite;Tromboflebite migrans;Tromboflebite

neonatale; Tromboflebite settica; Tromboflebite superficiale; Tromboplastina anticorpo positivo; Trombosi corpora cavernosa; Trombosi in dispositivo; Trombosi vaso mesenterico; Trombosi infarto cerebrale; Microangiopatia trombotica; ictus trombotico; Porpora trombocitopenica trombotica; Disturbo tiroideo; Immunoglobulina stimolante la tiroide aumentata; Tiroidite; Amiloidosi della lingua; Morso della lingua; Edema della lingua; Movimenti clonici tonici; Convulsione tonica; Postura tonica; Topectomia; Acidi biliari totali aumentati; Necrolisi epidermica tossica; Leucoencefalopatia tossica; Sindrome da olio tossico; Ostruzione tracheale; Edema tracheale; Tracheobronchite; Tracheobronchite micoplasmatica; Tracheobronchite virale; Transaminasi anormali; Transaminasi aumentate; Neutropenia alloimmune legata alla trasfusione; Amnesia epilettica transitoria; Trombosi del seno trasverso; Paresi del nervo trigemino; Nevralgia trigemina; Paralisi trigemina; Trombosi del tronco celiaco; Complesso di sclerosi tuberosa; Nefrite tubulointerstiziale e sindrome da uveite; Sclerosi multipla tumefattiva; Embolia tumorale; Trombosi tumorale; Diabete mellito di tipo 1; Ipersensibilità di tipo I; Reazione mediata da immunocomplessi di tipo III; Fenomeno di Uthoff; Cheratite ulcerosa; Ecografia epatica anormale; Trombosi del cordone ombelicale; Calza uncinata; Malattia indifferenziata del tessuto connettivo; Ostruzione delle vie aeree superiori; Bilirubina urinaria aumentata; Urobilinogeno urinario diminuito; Urobilinogeno urinario aumentato; Orticaria; Orticaria papulare; Vasculite orticaria; Rottura uterina; Uveite; Trombosi sede di vaccinazione; Vasculite sede di vaccinazione; Paralisi del nervo vago; Varicella; Varicella cheratite; Varicella post vaccino; Varicella zoster gastrite; Varicella zoster esofagite; Varicella zoster polmonite; Varicella zoster sepsi; Varicella zoster virus infection; Vasa praevia; Vascular graft thrombosis; Vascular pseudoaneurysm thrombosis; Vascular purpura; Vascular stent thrombosis; Vasculitic rash; Ulcera vasculitica; Vasculite; Vasculite gastrointestinale; Vasculite necrotizzante; Embolia della vena cava; Trombosi della vena cava; Invasione venosa; Ricanalizzazione venosa; Trombosi venosa; Trombosi venosa in gravidanza; Trombosi venosa degli arti; Trombosi venosa neonatale; Trombosi dell'arteria vertebrale; Trombosi del sito di puntura del vaso; Trombosi venosa viscerale; Paralisi del VI° nervo; Paresi del VI° nervo; Vitiligine; Paralisi delle corde vocali; Paresi delle corde vocali; Malattia di Vogt-Koyanagi-Harada; Anemia emolitica di tipo caldo; Wheezing; Segno del capezzolo bianco; Paralisi del XI° nervo; Anomalie epatobiliari ai raggi X; Sindrome di Young; Sindrome di Guillain Barre associata al virus Zika.

09  
01  
77  
e1  
96  
ea  
18  
00  
VA  
pp  
ro  
va  
to\  
A  
pp  
ro  
va  
to  
il:  
30  
-  
A  
pr  
-  
20  
21  
09  
:2  
6  
(G  
M  
T)